

Universidad Autónoma de Madrid

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina



CARACTERÍSTICAS CLÍNICO- MICROBIOLÓGICAS DE BACTERIEMIAS POR ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE CARBAPENEMASA OXA-48

María Belén Loeches Yagüe

Madrid, 2017.

A Javi, Valeria y Carlota

AGRADECIMIENTOS:

Al Dr. José Ramón Paño Pardo, por ser mi director de tesis, siempre te agradeceré que me hayas ayudado a hacerme doctora, gracias por escucharme, atenderme, y ser mi gran apoyo profesional.

Al Dr. Julio García Rodríguez, Jefe de Servicio de Microbiología y Parasitología del Hospital Universitario La Paz por su apoyo y toda la confianza que ha depositado en mí y en mi trabajo. Gracias por ayudarme a estar en este servicio.

Al Dr. Jesús Mingorance Cruz, por su motivación, paciencia y su esfuerzo para que este trabajo llegara a buen fin.

Al Dr. José Ramón Arribas, Jefe de Sección de Medicina Interna-Infecciosas del Hospital Universitario La Paz por su apoyo, su estadística, y por su ayuda.

A todo el Servicio de Microbiología del Hospital La Paz y en especial a la Dra. Rosa Gómez Gil, a la Dra. María Romero y al Dr. Guillermo Ruiz, por darme siempre todos los datos que necesitaba en un tiempo record.

A mis compañeros de la Unidad de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas por todo lo que hemos compartido y aprendido y en especial, a la Dra. Díaz Pollan, ya que sin su ayuda no hubiera podido realizar esta tesis.

A todos los que fueron mis compañeros del Hospital Gregorio Marañón, del servicio de Microbiología, donde me forme para ser infectóloga, y en especial al Dr. Emilio Bouza por hacerme sentir orgullosa de ejercer la Microbiología Clínica, y sobre todo, por compartir una de las mejores épocas a nivel profesional. A mis compañeras, (“coerres”) y sin embargo amigas, María, Elena y Laura, por las risas, lamentos, por ofrecerme siempre ayuda y muy especialmente por su amistad.

A mis compañeros del Hospital de la Princesa de Madrid, y del Centro de Salud de Ciudad Jardín, donde realice mi primera residencia, como Médico de Familia, y en especial a la Dra. Cristina Sarriá que me introdujo en el mundo de las enfermedades

infecciosas, y al Dr. Antonio de Lorenzo, que me enseñó a ejercer la medicina.

A mis compañeros y amigos del Hospital Infanta Sofía, (Marina, Itziar, Raquel, Fernando, Miguel, Eva, Noelia y Lorena), por esas tardes de confidencias y meriendas durante las guardias.

A mis grandes amigas, Blanca, Carmen, Eugenia, Marta, Yolanda, Itziar, Rocío, Laura, María José y Mónica, por animarme, abrazarme y sobre todo por estar conmigo.

A toda mi familia, muy especialmente a mis hijas, mi marido, mis padres, mi hermano, mis primos, mis suegros, pero sobre todo a mi madre, por ayudarme de manera incondicional, a todos los niveles, tanto profesional como personal.

A Javi, por su apoyo incondicional, por la base de datos, los gráficos y por ayudarme, ya que desde que nos conocimos, “el tema tesis”, siempre ha estado con nosotros, sé que siempre estarás ahí.

INDICE

ÍNDICE DE ABREVIATURAS	VI
ÍNDICE DE FIGURAS.....	VIII
ÍNDICE DE TABLAS.....	IX
RESUMEN.....	X
INTRODUCCIÓN.....	2
1. CRISIS ANTIBIÓTICA	4
2. EPIDEMIOLOGÍA DE ENTEROBACTERIAS	5
3. MECANISMOS DE RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS BETA-LACTÁMICOS PRESENTES EN LAS ENTEROBACTERIAS	7
4. MECANISMOS DE RESISTENCIA A CARBAPENÉMICOS EN ENTEROBACTERIAS	9
4.1. MEDIADOS POR CARBAPENEMASAS	9
4.1.1. CARBAPENEMASAS DE CLASE A.....	9
4.1.2. CARBAPENEMASAS CLASE B	10
4.1.3. CARBAPENEMASAS DE CLASE D.....	12
4.2. MECANISMOS DE RESISTENCIA NO MEDIADOS POR CARBAPENEMASAS.....	13
5. PROBLEMA ACTUAL DE LA EXPANSIÓN DE ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE CARBAPENEMASA (EPC)	14
5.1. DISEMINACIÓN GLOBAL DE LAS EPC	14
5.2. DISEMINACIÓN EN ESPAÑA.....	16
5.3. CONTEXTO EPIDEMIOLÓGICO DEL CENTRO INVESTIGADOR	18
6. FACTORES PRONÓSTICOS RELACIONADOS CON LA MORTALIDAD	19
7. INFECCIONES CAUSADAS POR EPC	20
8. TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES POR EPC.....	21
OBJETIVOS.....	26
1. OBJETIVO PRINCIPAL	28
2. OBJETIVOS SECUNDARIOS	28
PACIENTES Y MÉTODOS	30
1. DISEÑO Y ÁMBITO DEL ESTUDIO	32
2. PACIENTES. EPISODIOS. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	32
2.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	32
2.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	32
3. VARIABLES Y DEFINICIONES.....	32
3.1. VARIABLES RELACIONADAS CON LOS PACIENTES	33
3.1.1. VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS	33
3.1.2. VARIABLES CLÍNICAS	33
3.1.3. VARIABLES RELACIONADAS CON EL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO.....	35
3.2. VARIABLES MICROBIOLÓGICAS.....	35

4.	RECOGIDA Y ANÁLISIS DE LOS DATOS	38
	RESULTADOS	42
1.	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, EPIDEMIOLOGICAS Y MICROBIOLÓGICAS	44
1.1.	NÚMERO DE EPISODIOS, DE PACIENTES Y PRINCIPALES ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS	44
1.2.	COMORBILIDAD.....	45
1.3.	FUENTE DE INFECCIÓN, FACTORES PREDISPONENTES Y GRAVEDAD DE LOS PACIENTES	46
1.4.	CURSO CLÍNICO. MORTALIDAD.	48
1.5.	PERFIL DE SENSIBILIDAD A ANTIBIÓTICOS, MECANISMOS DE RESISTENCIA Y CLONALIDAD DE LAS EPC-OXA-48.49	
1.6.	CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON COMORBILIDAD HEMATOLÓGICA.	51
2.	FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD	52
2.1.	ANÁLISIS DE MORTALIDAD CRUDA	52
2.2.	ANÁLISIS DE MORTALIDAD MODIFICADO PARA EVALUAR EL IMPACTO DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO	55
3.	ANÁLISIS DE MORTALIDAD EN RELACIÓN AL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO	55
3.1.	TRATAMIENTO APROPIADO.....	55
3.2.	TRATAMIENTO ADECUADO.....	57
3.3.	ANÁLISIS MULTIVARIANTE.....	58
	DISCUSIÓN	62
1.	CARACTERÍSTICAS CLÍNICO EPIDEMIOLOGICAS DE PACIENTES CON BACTERIEMIA POR EPC-OXA-48.....	64
2.	CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS DE LAS EPC-OXA-48 IDENTIFICADAS EN PACIENTES CON BACTERIEMIA	67
3.	MORTALIDAD DE LOS PACIENTES CON BACTERIEMIA POR EPC-OXA-48	68
3.1.	MORTALIDAD CRUDA EN PACIENTES CON BACTERIEMIA POR EPC-OXA-48.....	69
3.2.	MORTALIDAD EN PACIENTES CON COMORBILIDAD HEMATOLÓGICA	70
3.3.	FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD EN LOS PACIENTES CON BACTERIEMIA POR EPC-OXA-48.....	71
3.3.1.	GRAVEDAD DE LA INFECCIÓN (SEPSIS GRAVE Y SHOCK SÉPTICO)	71
3.3.2.	COMORBILIDAD (ÍNDICE DE CHARLSON)	72
3.3.3.	INICIO HOSPITALARIO DE LA INFECCIÓN (BACTERIEMIAS NOSOCOMIALES)	73
3.4.	IMPACTO DEL TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO EN LA MORTALIDAD DE LOS PACIENTES CON BACTERIEMIA POR EPC-OXA-48.	73
3.4.1.	TRATAMIENTO APROPIADO.....	74
3.4.2.	TRATAMIENTO ADECUADO.....	76
3.4.3.	LIMITACIONES DEL ESTUDIO	77
	CONCLUSIONES	80
	BIBLIOGRAFÍA.....	84
	ANEXOS	100
	ANEXO A. APROBACIÓN DEL COMITÉ ÉTICO Y DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA.	102
	ANEXO B. COMUNICACIONES A CONGRESOS.....	103
	ANEXO C. PUBLICACIONES.....	105

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

BGN	Bacilos gram negativos
IRAS	Infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria
EPINE	Estudio de prevalencia de las infecciones nosocomiales en España
BLEE	Beta-lactamasa de espectro extendido
AmpC	Adenosinmonofosfato cíclico
<i>bla</i> _{AmpC}	Gen que codifica la beta-lactamasa AmpC
EPC	Enterobacterias productoras de carbapenemasa
EPC (XDR)	Enterobacterias productoras de carbapenemasa extremadamente resistentes
EPC (PDR)	Enterobacterias productoras de carbapenemasa panresistentes
PBP _s	Proteínas fijadoras de penicilinas
MBL	Metalobetalactamasa
NDM	New Delhi metalobetalactamasa
<i>bla</i> _{NDM}	Gen que codifica la metalobetalactamasa NDM
<i>bla</i> _{OXA-48}	Gen que codifica la carbapenemasa OXA 48
ECDC	Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades
CMI	Concentración mínima Inhibitoria
EPC-OXA-48	Enterobacterias productoras de carbapenemasa OXA-48
Mg	Miligramos
L	Litro
Gr	Gramos
MU	Millones de Unidades
ml	Mililitros
Min	Minutos
HULP	Hospital Universitario La Paz
IN	Infección de origen nosocomial
IC	Infección de origen comunitario
CDC	<i>Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades</i>
SIRS	Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica
EUCAST	<i>European Committee on antimicrobial susceptibility testing</i>
THM	Test de Hodge modificado
μl	Microlitro
UFC	Unidades formadoras de colonias

FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
µg	Microgramos
Mm	Milímetros
MLST	<i>Multilocus sequence typing</i>
DT	Desviación estándar
RIQ	Rango intercuartílico
DM	Diabetes mellitus
IAM	Infarto agudo de miocardio
ICC	Insuficiencia cardíaca congestiva
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
UMCEI	Unidad de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1	Distribución de microorganismos aislados en infecciones de origen comunitario obtenido del Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España (EPINE) en el año 2016.
FIGURA 2	Distribución de microorganismos aislados en infecciones de origen nosocomial obtenido del Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España (EPINE) en el año 2016.
FIGURA 3	Prevalencia de enterobacterias productoras de carbapenemasa en Europa en 2013 (Figura 3a) y en 2015 (Figura 3b).
FIGURA 4	Evolución del porcentaje de los diferentes tipos de carbapenemasas detectados en enterobacterias respecto al total de carbapenemasas entre 2013 y 2015-2016.
FIGURA 5	Estudio comparativo de la distribución geográfica de las enterobacterias productoras de carbapenemasas en 2013 y en 2015-2016, en España.
FIGURA 6	Infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria.
FIGURA 7	Enfermedades de base en los pacientes con bacteriemia por EPC-OXA-48.
FIGURA 8	Frecuencia de utilización de dispositivos endovasculares y/o urinarios en los 30 días previos y en el momento de la bacteriemia.
FIGURA 9	Bacteriemias y mortalidad a los 30 días, agrupadas por años.
FIGURA 10	Clones en <i>Klebsiella pneumoniae</i> .
FIGURA 11	Relación entre la mortalidad entre 0-30 días, a lo largo de los años de estudio (N=141).
FIGURA 12	Tratamiento apropiado en relación a la supervivencia a 30 días.
FIGURA 13	Tratamiento apropiado con un carbapenémico en relación a la supervivencia a los 30 días.
FIGURA 14	Tratamiento apropiado en menos de 72 horas en relación a la supervivencia a los 30 días.

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1	Variables analizadas en el análisis univariante.
TABLA 2	Microorganismos aislados en bacteriemias por EPC-OXA-48.
TABLA 3	Sensibilidad a carbapenémicos en aislamientos de EPC-OXA-48.
TABLA 4	Características de sensibilidad a antibióticos no beta-lactámicos en aislados clínicos de EPC OXA-48.
TABLA 5	Características de los pacientes con comorbilidad hematológica.
TABLA 6	Análisis univariante de las variables seleccionadas y la mortalidad a los 30 días.
TABLA 7	Análisis multivariante de los factores de riesgo en relación a la mortalidad a los 30 días (N=141).
TABLA 8	Pautas de tratamiento apropiado en relación a la mortalidad entre 2-30 días.
TABLA 9	Relación entre el tratamiento apropiado /empírico y la mortalidad a los 30 días.
TABLA 10	Relación del tratamiento adecuado con la mortalidad entre 2-30 días.
TABLA 11	Combinación de tratamiento adecuado en relación a la mortalidad entre 2-30 días.
TABLA 12	Análisis multivariante de los factores de riesgo en relación a la mortalidad a los 30 días (N=112).

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Las características clínicas y microbiológicas de las bacteriemias por EPC-OXA-48 así como la mortalidad debida a las mismas, han sido poco estudiadas. Nuestro objetivo principal es identificar cuáles son los principales factores de riesgo de mortalidad a los 30 días en pacientes con bacteriemias causadas por enterobacterias productoras de carbapenemasa OXA-48 (EPC-OXA-48).

PACIENTES Y MÉTODOS: Se realizó un estudio retrospectivo de bacteriemias por EPC-OXA-48 en pacientes mayores de 18 años, identificadas desde julio del 2010 hasta diciembre del 2015 por el Servicio de Microbiología. Los datos clínicos, demográficos y microbiológicos fueron recogidos retrospectivamente de las historias clínicas. La identificación de EPC se realizó mediante Test de Hodge Modificado en todas las cepas y la presencia de carbapenemasas se confirmó mediante PCR (OXA-48, KPC, VIM, NDM). Se consideró tratamiento apropiado si el paciente recibió al menos un antibiótico activo según el antibiograma y tratamiento adecuado si el paciente recibió la combinación de al menos 2 antibióticos activos, a dosis elevada y acorde con el foco de la infección. Imipenem y meropenem con CMI ≤ 8 mg/L se consideraron activos si se utilizaron a dosis plenas.

RESULTADOS: Se estudiaron 141 episodios (132 pacientes) de bacteriemias por EPC-OXA-48. La mediana de edad fue de 70 años (58-79 RIQ) y la mayoría fueron hombres (89; 66.4%). La especie más frecuentemente encontrada fue *K. pneumoniae* en el 90% de los episodios. La fuente de infección más frecuente fue intraabdominal, identificada en 34 episodios (24.1%). El foco urinario fue el segundo en frecuencia con 31 episodios (22%) y en tercer lugar 24 episodios de neumonías (17%). La mortalidad cruda a los 30 días fue del 40% y la mortalidad modificada fue del 25.9%. En el análisis de regresión logística de bacteriemias por EPC-OXA-48 la presencia de un índice de Charlson elevado (HR 1.13; IC 95% 1.02-1.24 $p=0.014$), la demencia (HR 2.44; IC 95% 1.21-4.93 $p=0.013$), la sepsis grave (HR 3.74; IC 95% 1.31-10.71 $p=0.014$), el shock séptico (HR 6.26; IC 95% 2.31-16.95 $p=0.00$) y el inicio de la infección en el hospital (HR 3.31; IC 95% 1.29-8.48 $p=0.013$) se consideraron

factores de riesgo independientes de mortalidad a los 30 días. El tratamiento apropiado en las primeras 72 horas fue un factor protector estadísticamente significativo (HR 0.32; IC 95% 0.13-0.89 $p=0.015$).

CONCLUSIÓN: Las bacteriemias por EPC-OXA-48 presentaron una elevada mortalidad. El tratamiento apropiado (al menos un fármaco activo) en menos de 72 horas aumenta la supervivencia en estos pacientes

INTRODUCCIÓN

1. Crisis antibiótica

Las infecciones graves por bacterias multirresistentes son un desafío tanto para la ciencia como para los sistemas sanitarios debido a la complejidad del problema y a la carga económica y humana que suponen.

La situación actual de resistencia a los antimicrobianos, unida a la falta de desarrollo de comercialización de nuevas moléculas nos ha llevado a una difícil etapa conocida como "crisis antibiótica", en la que están en riesgo algunos paradigmas de la medicina moderna (1). La magnitud del problema de la resistencia antimicrobiana y sus consecuencias ha alcanzado tales proporciones que la crisis antibiótica es considerada como uno de los principales problemas de Salud Pública a nivel mundial (2–4).

El descubrimiento e introducción de los antimicrobianos en la medicina, supuso uno de los mayores avances de la práctica clínica, tanto por sus efectos directos debido a la curación de infecciones, como indirectos al posibilitar el desarrollo de procedimientos y técnicas terapéuticas asociadas a una alta probabilidad de aparición de infecciones graves tales como los trasplantes, los tratamientos oncológicos e inmunosupresores, la ventilación mecánica...etc. (5,6).

Las estrategias que debemos utilizar para abordar con ciertas garantías el problema de la resistencia a los antimicrobianos son varias: fomentar el desarrollo de nuevos antibióticos con actividad frente a los microorganismos multirresistentes, implementar estrategias de prevención y control de la transmisión de los mismos tanto en el ámbito comunitario como hospitalario y por último optimizar la utilización de antimicrobianos.

Optimizar el uso de antibióticos consiste en disminuir la presión antibiótica en aquellas situaciones en que ésta no es necesaria y por otro lado garantizar que los pacientes con infecciones que se benefician del tratamiento antimicrobiano reciban la antibioterapia más eficaz (7).

2. Epidemiología de enterobacterias

La familia de las enterobacterias (*Enterobacteriaceae*) incluye múltiples géneros y especies de bacilos gramnegativos (BGN), algunos de los cuales son patógenos para el hombre. Tienen una amplia distribución: en el suelo, en las plantas, en el agua y en la microbiota intestinal de muchos animales y del ser humano. Algunos géneros y especies (*Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Yersinia pestis*) se han adaptado al ser humano y se consideran patógenos primarios, mientras que otros (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Morganella morganii*, *Proteus* spp., *Providencia* spp., *Serratia* spp., etc.) forman parte de la microbiota normal aunque en algunos casos pueden comportarse como patógenos.

Las enterobacterias que colonizan al hombre constituyen en su mayoría parte de la microbiota intestinal sin embargo su proporción en la población microbiana colónica es menos de un 0,1% (8).

Las enterobacterias comensales ocasionan patología en humanos cuando aparecen en el huésped factores que predisponen a la infección. En una aproximación entre estos múltiples factores predisponentes podemos distinguir:

- Factores locales, que facilitan la penetración microbiana por rotura de las barreras mucocutáneas, como las heridas quirúrgicas o traumáticas, la inflamación de la pared del tubo digestivo, las quemaduras, los sondajes, los catéteres... O también por la presencia de material protésico, patologías locales y algunas maniobras diagnósticas o terapéuticas (intubación).

- Factores generales: en su mayoría son debidos a alteraciones directas o indirectas en el sistema inmune como ocurre en las enfermedades crónicas o sistémicas (diabetes, insuficiencia renal, enfermedades hematológicas, enfermedades autoinmunes), inmunosupresión farmacológica en trasplantados y pacientes con neoplasias y en las edades extremas por falta de madurez o disfunción inmunitaria.

El conjunto de todos estos factores hacen de las enterobacterias uno de los principales agentes etiológicos de las infecciones nosocomiales y relacionadas con las

asistencia sanitaria (IRAS) como se demuestra en los datos del Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España (EPINE) en el contexto del *European Prevalence Survey of Healthcare Associated Infections and Antimicrobial Use* en 2016 (EPINE-EPPS 2016) en los hospitales participantes en el estudio (Figura 1 y 2).

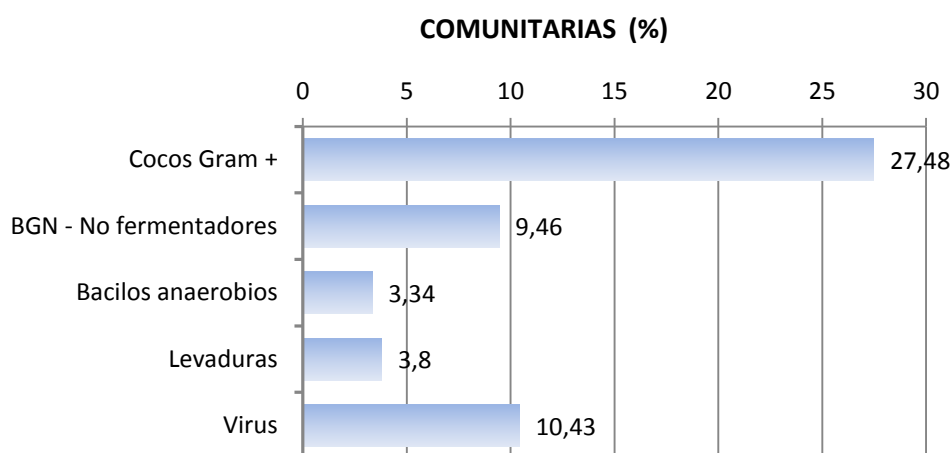


Figura 1 Distribución de los microorganismos aislados en las infecciones de origen comunitario obtenido del Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España (EPINE) en el año 2016.

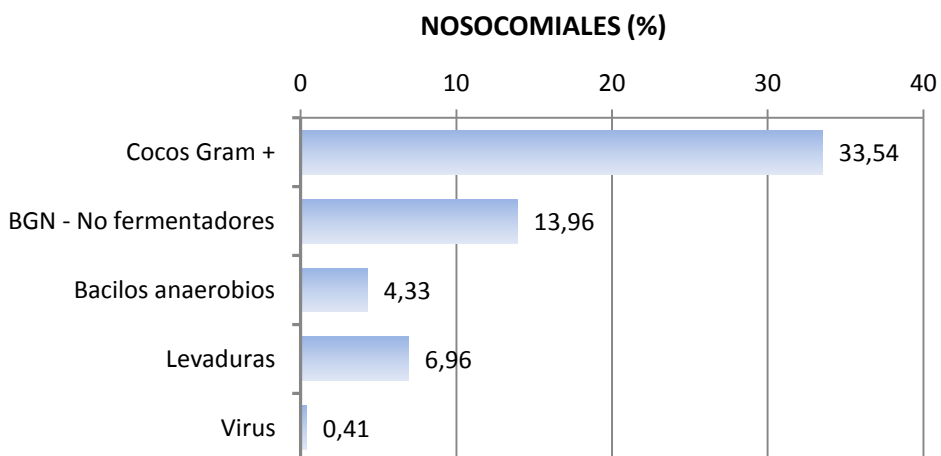


Figura 2. Distribución de los microorganismos aislados en las infecciones de origen nosocomial obtenido del Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España (EPINE) en el año 2016.

3. Mecanismos de resistencia a los antibióticos beta-lactámicos presentes en las enterobacterias

La resistencia a los beta-lactámicos está definida por diferentes mecanismos: enzimas que hidrolizan el anillo beta-lactámico, alteraciones de la permeabilidad, alteración de la diana y expresión de bombas de expulsión activa, sin embargo es la producción de beta-lactamasas el principal mecanismo de resistencia en enterobacterias (9).

La mayoría de estudios han relacionado la multirresistencia en enterobacterias con la presencia de beta-lactamasas adquiridas, en especial las beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE), las adenosinmonofosfato cíclico (AmpC) y las carbapenemasas (10).

Las BLEE son enzimas capaces de hidrolizar las penicilinas, todas las cefalosporinas (menos las cefamicinas) y los monobactams, pero no los carbapenémicos. Se caracterizan por ser inhibidas por el sulbactam, tazobactam y ácido clavulánico (11).

Las enterobacterias productoras de BLEE se describieron inicialmente en España en 1988, poco después de su detección inicial en Francia y Alemania. Las especies de mayor importancia inicial en cuanto a la producción de BLEE fueron *K. pneumoniae* y *E. coli*, causando brotes nosocomiales en grandes hospitales, principalmente en unidades de cuidados intensivos, quirúrgicas y neonatales (12,13).

Las AmpC son beta-lactamasas que se caracterizan por ser activas frente a penicilinas y cefalosporinas, pudiendo hidrolizar cefamicinas (cefoxitina), oximinocefaloporias (ceftazidima, cefotaxima y ceftriaxona) y monobactams con la excepción de cefalosporinas de cuarta generación y carbapenémicos. Estas enzimas se caracterizan por ser resistentes a la combinación del beta-lactámico con inhibidores de beta-lactamasas, con la posible excepción de piperacilina-tazobactam (14,15).

Algunas enterobacterias poseen una AmpC cromosómica que puede hiperexpresarse de dos formas: inducible (por la presencia de beta-lactámicos) o de forma constitutiva (ausencia de genes reguladores). Cuando el gen que codifica las AmpC (*bla_{AmpC}*) se expresa de forma constitutiva puede hacerlo a niveles basales bajos, confiriendo un fenotipo de resistencia natural o salvaje característico de la especie

bacteriana, o puede hacerlo a unos niveles superiores al basal produciendo cantidades elevadas de AmpC (hiperproducción de AmpC) (16).

Las enterobacterias hiperproductoras de AmpC (cromosómica y plasmídica) producen infecciones comunitarias, nosocomiales y relacionadas con la asistencia sanitaria en pacientes con factores de riesgo similares a otras infecciones por enterobacterias multirresistentes (17).

En los últimos años, la producción de carbapenemasas es uno de los problemas emergentes de multirresistencia en enterobacterias. Las carbapenemasas son enzimas alojadas en elementos genéticos móviles que hidrolizan los antibióticos carbapenémicos, que son los beta-lactámicos de más amplio espectro disponibles actualmente en la práctica clínica. Su actividad hidrolítica afecta no sólo a los carbapenémicos sino al resto de los beta-lactámicos y con mucha frecuencia se asocian con mecanismos de resistencia a otros antibióticos no beta-lactámicos. Esto hace que las enterobacterias productoras de carbapenemasa (EPC) sean con mucha frecuencia extremadamente resistentes (XDR) o incluso panresistentes (PDR) a los antimicrobianos disponibles en la práctica clínica (18).

Otro mecanismo de resistencia es la modificación química de la diana sobre la que actúa el antibiótico, provocando alteraciones en las Proteínas Fijadoras de Penicilinas (PBPs). Estas alteraciones (mutaciones, hiperexpresión, modificación de la afinidad) pueden dificultar la unión del beta-lactámico a la proteína, lo que hace que disminuya su actividad (19).

Por último, las enterobacterias pueden producir mutaciones en las porinas de la pared que impidan la entrada de antibióticos beta-lactámicos. Así mismo, en otras ocasiones pueden provocar la salida del antibiótico por un mecanismo de expulsión activa, impidiendo que se acumule en cantidad suficiente para que actúe de manera eficaz (bombas de expulsión) (20).

4. Mecanismos de resistencia a carbapenémicos en enterobacterias

Se distinguen dos grandes mecanismos de resistencia a carbapenémicos en enterobacterias:

- Por adquisición de genes que codifican enzimas capaces de degradar los carbapenémicos (carbapenemasas).
- Por combinación de la disminución en la expresión o funcionalidad de las porinas de membrana externa, que dificulta la penetración del antibiótico en el espacio periplásmico, junto con la sobreexpresión de beta-lactamasas que poseen baja afinidad por los carbapenémicos.

4.1. Mediados por carbapenemasas

Las carbapenemasas fueron conocidas desde la introducción del imipenem en 1980 en *Bacillus cereus*, *Bacteroides fragilis* y *Stenotrophomonas maltophilia* (21). Desde su descubrimiento en bacterias de interés clínico en Japón en los años 90, las carbapenemasas han incrementado su trascendencia, por su significado clínico y su capacidad de expansión (22).

En 1988, las carbapenemasas fueron incluidas por primera vez en la clasificación funcional propuesta por Bush, en los grupos 2df, 2f y 3 (21). Según la clasificación molecular de Ambler, estas enzimas se agrupan en tres clases: clase A (penicilinasas), clase B (metaloenzimas) y clase D (oxacilinasas) (21).

Las carbapenemasas representan la familia de beta-lactamasas más versátil, con un amplio espectro. Aunque se conocen como “carbapenemasas”, la mayoría de estas enzimas reconocen e hidrolizan a casi todos los beta-lactámicos y son resistentes a la acción de los inhibidores de los beta-lactámicos (23–25).

4.1.1. Carbapenemasas de clase A

Las carbapenemasas de la clase A tienen la capacidad de hidrolizar una amplia variedad de beta-lactámicos (penicilinas, cefalosporinas, aztreonam y carbapenémicos) y todas son inhibidas por el ácido clavulánico y el tazobactam (24).

Se pueden dividir en 5 grupos en base a su filogenética: GES, KPC, SME, IMI y NMC-A (24,26,27). Las enzimas SME, NMC e IMI están codificadas en cromosomas mientras que las enzimas GES y KPC se encuentran codificadas en plásmidos. Clínicamente, el grupo que más interés tiene es el de las enzimas KPC de las que existen 11 tipos descritos (27).

La primera de estas enzimas KPC se describió en la costa este de los Estados Unidos, en Carolina del Norte en 1996 (28) para posteriormente diseminarse por todo el país y después a otras naciones como Colombia (29), en pacientes que previamente habían estado ingresados en Estados Unidos.

Después de Estados Unidos, fue Israel quien comunicó un brote importante. Este puso en marcha un programa de intervención institucional (30) por el Ministerio de Salud que pudo controlar satisfactoriamente el problema (31).

También se han descrito numerosos brotes en otras regiones, fundamentalmente en Grecia, Italia (32) y en China (33).

Así mismo, se ha observado que esta carbapenemasa está presente con más frecuencia en unos clones que en otros, predominando la secuencia tipo ST258 de *K. pneumoniae*, sobre todo en Estados Unidos (34). En Israel e Italia, se ha encontrado este clon y además el clon ST512 (35,36). Sin embargo, en China y Brasil predominan fundamentalmente ST11 y ST437 respectivamente (37) (38).

Las enzimas KPC se han descrito también en otras enterobacterias, como *E. coli* y *Enterobacter* spp además de *Pseudomonas aeruginosa* y en *Acinetobacter baumannii*. En España su aparición ha sido más tardía y no está relacionada con el clon ST258 (39–41).

4.1.2. Carbapenemasas clase B

Las carbapenemasas de clase B o metalobetalactamasas (MBL) son capaces de hidrolizar todos los antibióticos beta-lactámicos con la excepción del aztreonam y no son inhibidas por el ácido clavulánico, sulbactam ni tazobactam.

Su capacidad de hidrólisis es dependiente de la interacción del beta-lactámico con el catión Zn^{2+} en el sitio activo, por esta razón son inhibidas por agentes quelantes de cationes divalentes como el EDTA, el ácido 2-mercaptopropiónico, o el ácido dipicolínico.

Las metalobetalactamas que se ha descrito con más frecuencia han sido las de tipo VIM, las NDM y las IMP. Las carbapenemasas de tipo VIM también forman parte de un *cassette* de genes dentro de integrones de clase 1 y se conocen 33 variantes. La variante de tipo VIM-2 es la más frecuente y la más extendida con una distribución endémica en el sur de Europa y el sudeste asiático (42). A principios de 2003 se produjo una diseminación de enterobacterias productoras de carbapenemasa tipo VIM en hospitales de Grecia (43) junto con algunos brotes en hospitales de Francia (44) y España (45).

En el 2008, se describió por primera vez otra MBL en Suecia, en un paciente procedente de Nueva Delhi (46). Se denominó carbapenemasa de tipo New Delhi metalobetalactamasa (NDM) y alcanzó mucha atención mediática debido a su rápida diseminación y a su perfil de muy alta resistencia. La mayoría de los pacientes infectados o colonizados por NDM-1 habían viajado o tenían relación con países como India, Pakistán o Bangladesh ya que estos países presentan una elevada prevalencia de NDM (47,48). Se han descrito otros casos en pacientes relacionados con países de los Balcanes y países de Oriente Medio considerándose estas áreas un reservorio secundario de NDM-1 (49,50).

Desde 2008 se han comunicado continuas entradas a Europa de enterobacterias productoras de carbapenemasa tipo NDM-1 desde India a Reino Unido, Austria, Bélgica, Francia, Alemania, Holanda, Noruega y Suecia (46,51).

Los genes que codifican la metalobetalactamasa NDM-1 (*bla*_{NDM-1}) no están asociados con un solo clon, especie o plásmido. Se han descrito en 56 especies de bacilos gramnegativos, siendo la mayoría especies de enterobacterias con diferentes tipos de plásmidos (52). Gran parte de las cepas productoras de NDM-1 expresan otros genes de resistencia no relacionados, como otros tipos de carbapenemasas (OXA-48, VIM), BLEE , cefalosporinas AmpC, resistencias a macrólidos, aminoglucósidos,

rifampicina y sulfametoxazol. Muchos de los aislados productores de NDM-1 sólo son sensibles a tigeciclina, colistina o fosfomicina (53). Aunque la mayoría de las cepas productoras de NDM-1 son de origen nosocomial siendo la especie más frecuente *K. pneumoniae*, también se han descrito en *Samonella entérica* y *Vibrio cholerae* (54,55).

4.1.3. Carbapenemasas de clase D

Las beta-lactamasas de clase D, también denominadas oxacilinasas por su capacidad de hidrolizar la oxacilina y la penicilina, comprenden 232 enzimas de las que sólo unas pocas poseen actividad carbapenemasa. Con la excepción de la OXA-163, las beta-lactamasas de clase D con actividad carbapenemasa no hidrolizan cefalosporinas de espectro extendido y en general tienen una actividad carbapenemasa débil, que no se inhibe por el ácido clavulánico, ácido borónico ni agentes quelantes como el EDTA, aunque sí por el NaCl. Además, a diferencia de las carbapenemasas de clase A y las beta-lactamasas de clase C, presentan una elevada resistencia a temocilina (56).

El entorno genético de OXA-48 al menos en parte, parece explicar la gran capacidad de transmisión de esta carbapenemasa. El gen que codifica la carbapenemasa OXA-48 (*bla_{OXA-48}*) está contenido en un plásmido, llamado pOXA-48a, y más concretamente dentro de un transposón compuesto denominado Tn1999. Este transposón se inserta en el gen *tir*, que codifica una proteína inhibidora de la transferencia. Se ha comprobado experimentalmente que la inserción de Tn1999 en el gen *tir* se asocia a una mayor frecuencia de transferencia del plásmido pOXA-48a (57).

La mayoría de las betactamasas de clase D con actividad carbapenemasa se han descrito en el género *Acinetobacter* a excepción de la carbapenemasa OXA-48 que se ha descrito casi de manera exclusiva en enterobacterias.

El nivel de actividad hidrolítica exhibida por las carbapenemasas OXA es bastante débil comparada con el de las MBL. Las cepas que albergan estas enzimas pueden requerir mecanismos adicionales de resistencia para que las concentraciones

mínimas inhibitorias (CMI) de imipenem y meropenem estén por encima de los puntos de corte. Esto, junto al hecho de que a veces son susceptibles a las cefalosporinas de espectro extendido y a los monobactámicos, hace que las cepas productoras de estas enzimas sean difíciles de detectar cuando se utilizan los sistemas automatizados de antibiogramas (58).

La primera enterobacteria productora de OXA-48 (EPC-OXA-48) se identificó en una cepa de *K. pneumoniae* aislada en el año 2001 y procedente de Turquía (59). Desde entonces se han descrito brotes nosocomiales en distintos hospitales de Turquía y al mismo tiempo en África y Europa (20, 53). En 2011 se describieron los primeros casos de enterobacterias en India y en pacientes que habían tenido relación con este país, como una variante de OXA-48 que sólo difería de ésta en una mutación puntual. A esta variante se le conoce como OXA-181 (60,61).

4.2. Mecanismos de resistencia no mediados por carbapenemasas

Las bacterias gramnegativas contienen en su membrana externa unas proteínas llamadas porinas que forman canales hidrofílicos que permiten la entrada selectiva de nutrientes y otros compuestos como los antibióticos. Las porinas implicadas en la entrada de antibióticos pertenecen a las familias *OmpC* y *OmpF* y cambios en la funcionalidad o en el número de estas proteínas pueden tener efectos en la susceptibilidad a los antibióticos (62).

En la familia *Enterobacteriaceae*, la resistencia a los carbapenémicos se observó por primera vez en cepas que presentaban una sobreexpresión de los genes que codifican para la cefalosporinasa AmpC cromosómica, fundamentalmente en *Enterobacter* spp., junto con modificaciones en las porinas *OmpC* y *OmpF*. Otros mecanismos de resistencia similares se han descrito también en *Serratia* sp, *C. freundii* y *M. morganii*; al igual que en otras especies de enterobacterias que carecen de cefalosporinasas cromosómicas como *E. coli*, *K. pneumoniae* y *Salmonella* spp. En estos casos la resistencia se produce por la combinación de la expresión de AmpC plasmídicas junto con la disminución de la permeabilidad debido a modificaciones en *OmpF* y *OmpC* en *E. coli*, en *OmpK35/36* en *K. pneumoniae* y en *OmpF* en *Salmonella*

typhimurium (63–65). La selección de aislamientos resistentes se produce en el curso del tratamiento con carbapenémicos.

La resistencia a los carbapenémicos en aislamientos con defectos en las porinas es inestable. Además, las deficiencias en la permeabilidad de la membrana externa producen como consecuencia una disminución en la capacidad de replicación. Las cepas que son resistentes a carbapenémicos no productoras de carbapenemasa son habitualmente menos resistentes a otras familias de antibióticos. En estos casos, la resistencia a carbapenémicos no es transferible, por tanto dichos mecanismos son considerados de menor trascendencia epidemiológica que los aislados productores de carbapenemasa.

5. Problema actual de la expansión de enterobacterias productoras de carbapenemasa (EPC)

5.1. Diseminación global de las EPC

Las primeras carbapenemasas identificadas en enterobacterias se describieron en Reino Unido. Estas fueron detectadas en dos cepas de *Serratia marcescens* que habían sido aisladas en 1982. Estas enzimas, SME-1, eran del tipo serin-carbapenemasa y de localización cromosómica (66). Sin embargo, las primeras carbapenemasas transferibles fueron descritas en bacterias gramnegativas. Se trataba de metalobetalactamasas del tipo IMP en un aislado clínico de *Pseudomonas aeruginosa* en Japón en 1991 (67) y posteriormente en *S. marcescens* en este mismo país (68).

En la última década, la prevalencia de EPC ha experimentado un aumento importante en todo el mundo. Desde el año 2011 han causado brotes y epidemias en varios países europeos, extendiéndose a otros estados y originando transmisión secundaria en los centros sanitarios en los que se detectó, lo que requirió un estrecho seguimiento por parte de las autoridades sanitarias del ECDC (Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades) y puso de manifiesto que la resistencia antimicrobiana es una grave amenaza para la salud pública en Europa (69). Ante este incremento de las EPC, el ECDC puso en marcha el proyecto EuSCAPE (*European*

Survey on carbapenemase-producing Enterobacteriaceae). Este proyecto tiene como objetivo garantizar la información de la expansión de las EPC en Europa y exponer las directrices disponibles para la detención, vigilancia, prevención y control las EPC.

En un informe de mayo de 2015 se constata un preocupante aumento de las EPC en Europa en solo 2 años (Figuras 3) (70).

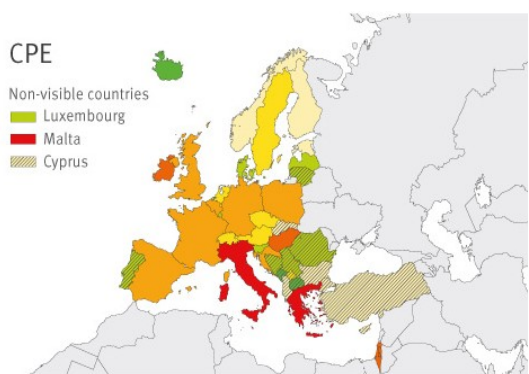


Figura 3a.

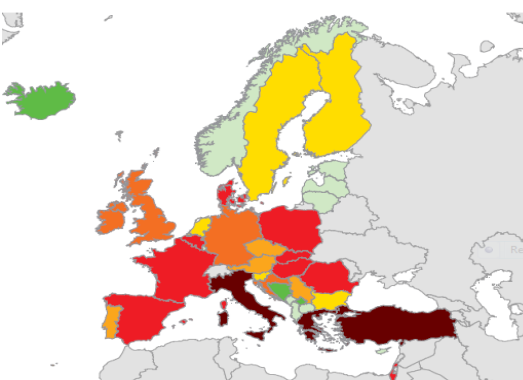


Figura3b.

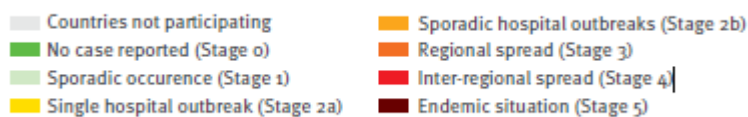


Figura 3. Prevalencia de EPC en Europa en 2013 (Figura 3a) y en 2015 (Figura 3b). La situación epidemiológica fue endémica en 13 países (34%) en 2015 frente a 6 (15%) en 2013.

Las EPC producen infecciones asociadas a unas elevadas tasas de mortalidad y tienen una amplia capacidad de diseminación. Así mismo, pueden adquirir características genéticas que les hace resistentes, no solo a los carbapenémicos sino a la mayoría de los antibióticos, lo que limita las opciones de tratamiento (71).

Debido al movimiento de pacientes entre los diferentes centros del sistema sanitario, la existencia de EPC en un hospital o centro socio-sanitario se convierte en un problema para el resto de centros de la misma región, por su potencial transmisión a otros pacientes y las implicaciones para el tratamiento.

5.2. Diseminación en España

En España, las primeras EPC fueron descritas en el año 2005. Se detectaron en dos especies, *E. coli* y *K. pneumoniae* productores de VIM-1 en el Hospital de Vall d'Hebron de Barcelona (72).

En el 2007, Tato *et al.* describieron el que fue el primer brote de VIM-1 en España. Los aislados pertenecían a distintas especies de enterobacterias, incluyendo *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *E. coli* y *K. oxytoca*. Los análisis clonales revelaron que los aislados de *K. pneumoniae* pertenecían al mismo clon mientras que los aislados de *E. cloacae* pertenecían a distintos clones (45). Sin embargo, la prevalencia global de EPC en aislamientos clínicos en España era poco más que anecdótica hasta 2009.

En 2010, se identificaron varias enterobacterias productoras de KPC en 2 hospitales de Madrid: 3 aislados de *C. freundii* productores de KPC-2 y varios aislados de *K. pneumoniae* productores de KPC-3 pertenecientes a 2 clones no relacionados (73,74).

En el 2011 se publicó el primer brote de *K. pneumoniae* productora de OXA-48 en España. El caso índice fue un paciente trasladado de una unidad de cuidados intensivos de Marruecos a Barcelona. Los estudios epidemiológicos demostraron que se trataba del clon ST101, que previamente fue encontrado en los países del norte de África y responsable de la expansión de OXA-48 en otros países europeos (75). En el 2012 se describió otro brote por *K. pneumoniae* con OXA-48, en el que el 70% perteneció al clon ST405, descrito previamente en Marruecos y Bélgica (76).

De todas las carbapenemasas, OXA-48 descrita fundamentalmente en *K. pneumoniae*, es la carbapenemasa que más rápidamente se ha extendido en España (Figura 4). En la actualidad aproximadamente tres cuartas partes de los aislamientos de enterobacterias productoras de carbapenemasa son portadores de esta enzima, tal y como se ha publicado recientemente, siendo el ST405 de *K. pneumoniae* el clon más frecuente observado en nuestro país (77).

La prevalencia de VIM-1 ha experimentado una progresión constante, pero más lenta que OXA-48. Aunque *K. pneumoniae* es también la especie que más frecuentemente

produce esta carbapenemasa, otras especies como *Enterobacter cloacae* o *Klebsiella oxytoca* presentan más frecuentemente VIM-1 que OXA-48. En la actualidad se ha consolidado como la segunda carbapenemasa más prevalente en enterobacterias a nivel nacional (77–79).

En nuestro país, las carbapenemasas del tipo KPC no han tenido la amplia dispersión que ha presentado en EE.UU. y países de nuestro entorno como Grecia e Italia. No obstante, recientemente se ha comunicado la diseminación regional de una cepa de *K. pneumoniae* productora de KPC-3 que se inició en la provincia de Córdoba. El caso índice de este brote fue un paciente transferido de un hospital italiano.

Hasta el 2014, las carbapenemasas NDM en España se limitaban a casos esporádicos en relación a países endémicos; a partir de esta fecha se han descrito brotes intrahospitalarios en nuestro país (78,80).

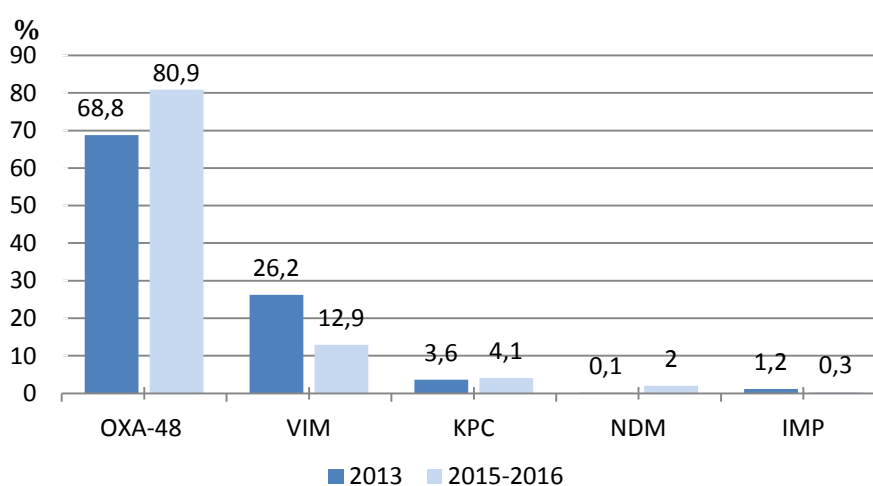


Figura 4. Evolución del porcentaje de los diferentes tipos de carbapenemasas detectados en enterobacterias respecto al total de carbapenemasas entre 2013 y 2015-2016. Adaptada de Oteo y col.(81)

En consecuencia, en nuestro país la situación epidemiológica ha evolucionado desde una “diseminación interregional” en 2013 a una “situación de endemia” en 2016 (77,82) (Figura 5).

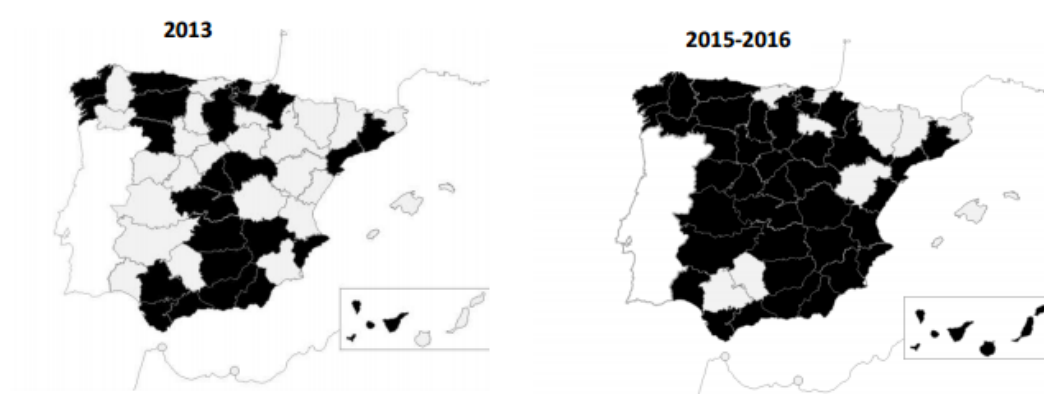


Figura 5. Estudio comparativo de la distribución geográfica de las enterobacterias productoras de carbapenemasas en 2013 y en 2015-2016, en España según los aislados recibidos en el Programa de Vigilancia de la Resistencia a Antibióticos del Centro Nacional de Microbiología. Adaptada de Oteo y cols.(81).

5.3.Contexto epidemiológico del centro investigador

En el Hospital Universitario La Paz (HULP) en el año 2010 se detectó el primer caso de EPC tipo OXA-48. Desde entonces han ido apareciendo brotes de forma secuencial en diferentes áreas del hospital (76). La aparición de EPC-OXA-48 en este complejo hospitalario, fue prácticamente simultánea a lo ocurrido en otros puntos de España (75) y en particular en la Comunidad de Madrid (83). Estos brotes presentaron ciertas características distintas con respecto a otros de bacterias multirresistentes, como la facilidad de dispersión, la diseminación policlonal y las características propias en el perfil de resistencia a antibióticos.

A pesar de que se identificaron 14 clones distintos de EPC-OXA-48, en los brotes han estado implicados un número limitado de clones. En nuestro centro, *K. pneumoniae* productora de carbapenemasa OXA-48 ha sido y es la especie más frecuente,

mostrando un patrón de diseminación policlonal aunque con dos secuenciotipos predominantes: ST405 que se relacionó con el origen del brote los dos primeros años para ser desplazado posteriormente por el ST11.

Durante el brote, la infección por EPC-OXA-48 de origen comunitario fue una entidad clínica relativamente frecuente, aunque prácticamente todos los casos estuvieron relacionados con la asistencia sanitaria (84).

6. Factores pronósticos relacionados con la mortalidad

La mortalidad de pacientes con EPC se ha estudiado sobre todo en infecciones producidas por EPC-KPC y EPC-VIM, sin embargo hay pocos estudios con los demás tipos de carbapenemasas. Además, la evidencia generada por estos estudios es limitada debido a que una amplia mayoría son estudios observacionales y retrospectivos (85).

La mortalidad global de infecciones causadas por EPC es generalmente elevada y se relaciona con factores del huésped (edad, comorbilidad, inmunosupresión), con la infección (gravedad y localización) y con el tratamiento antibiótico (retraso en el tratamiento apropiado, y el uso de terapia combinada o monoterapia) (86–91).

La mortalidad por infecciones por EPC, varía con los diferentes estudios y es claramente más elevada si la comparamos con otras infecciones producidas por enterobacterias no productoras de carbapenemasas. En el estudio de Ben-David *et al.* se comparó la mortalidad en pacientes con bacteriemia por EPC, BLEE y *K. pneumoniae* sensible y la mortalidad fue del 48%, 22% y 17% respectivamente (86). En el año 2013, en Israel compararon la mortalidad de las bacteriemias por *K. pneumoniae* resistentes (214) y sensibles a carbapenémicos (103) encontrando claramente una diferencia del 43.7% frente al 29% respectivamente (44). En la serie de Fraenkel-Wadel *et al.* se compararon 68 bacteriemias por EPC-KPC con *K.pneumoniae* BLEE encontrado una mortalidad claramente superior en las bacteriemias por bacterias productoras de KPC (65%) frente a las BLEE (40%) (92). Existe un estudio reciente que compara la mortalidad a los 14 días en 83 bacteriemias

(45% fueron por EPC vs 55% que no fueron por EPC), la mortalidad a los 14 días fue 32% y 18% respectivamente (93).

Si analizamos los distintos estudios de mortalidad en bacteriemias por EPC, (en su mayoría KPC) a los 28 y 30 días, encontramos diferencias entre 33%-50% en los diferentes trabajos (91,94–100).

7. Infecciones causadas por EPC

Las infecciones causadas por EPC abarcan un amplio espectro siendo más frecuentes las infecciones urinarias, las infecciones respiratorias, infecciones abdominales y bacteriemias ya sean asociadas a catéter o primarias. Su adquisición es de origen hospitalario o relacionadas con la asistencia sanitaria. Dichas infecciones a menudo son una complicación tardía de la hospitalización ya que el tiempo desde el ingreso hospitalario hasta la adquisición de la infección suele ser de dos a cuatro semanas (88,101,102).

La mayoría de los estudios clínicos son con EPC-KPC, siendo muy pocos los estudios de otras carbapenemasas, aunque los escasos datos obtenidos con estas últimas son muy similares. Los estudios son muy heterogéneos no solo por las diferencias entre las poblaciones estudiadas, sino también por la metodología y el diseño de los mismos. En ocasiones es difícil diferenciar entre colonización o infección por EPC, sobre todo en muestras respiratorias, urinarias y de la piel (103).

Las bacteriemias por EPC, han sido las más estudiadas tanto por la gravedad de la infección como para poder prevenir los factores de riesgo asociados a la mortalidad. El tipo de bacteriemia más observada fue la primaria seguido de la secundaria por infección respiratoria e infección urinaria (91,97).

Unas de las infecciones más frecuentes que producen las EPC, son las respiratorias, sobre todo en las series donde hay más pacientes en unidades de cuidados intensivos, probablemente por su exposición a la ventilación mecánica. Las infecciones relacionadas con catéter también se han considerado frecuentes dependiendo de los estudios y las infecciones del tracto urinario se han descrito

sobre todo en pacientes no hospitalizados (infección comunitaria o infección relacionada con los cuidados sanitarios) y en pacientes no críticos (104).

Por último, otras causas de infección nosocomial por EPC referidas han sido: infección del lecho quirúrgico, infección osteoarticular, mediastinitis, endocarditis y meningitis (105).

8. Tratamiento de las infecciones por EPC

El manejo de las infecciones por EPC es complejo debido a la elevada mortalidad que presentan y a las opciones limitadas de tratamiento antibiótico. La mayoría de estudios describen tratamientos de EPC-KPC, sobre todo en Grecia, Italia y Estados Unidos. Muchos analizan la mortalidad a los 14 días, 30 días y la mortalidad hospitalaria (106).

De forma mayoritaria se cree que el tratamiento de infecciones graves debe incluir al menos dos agentes activos según el antibiograma. Gran parte de las veces con colistina, tigeciclina, fosfomicina, carbapenémicos y gentamicina. La combinación dependerá de la gravedad de la infección y del foco de la bacteriemia (colistina-tigeciclina, colistina-meropenem, meropenem-tigeciclina). Es lo que se conoce como tratamiento combinado, que se ha asociado con una menor mortalidad que la monoterapia en varios estudios observacionales (107).

Fue ZarKotou, el primero en describir en Grecia en una serie de 53 pacientes con bacteriemia por EPC-KPC que la mortalidad en pacientes que recibieron monoterapia fue superior a la de los que recibieron tratamiento combinado, probablemente porque la utilización de más de un agente aumentaba la probabilidad de incluir al menos un antibiótico activo. (91). Akova *et al.* en el 2012 y Tumbarello *et al.* en un estudio posterior, ratificaron así mismo la superioridad de la terapia combinada frente a la monoterapia (105,108).

Las combinaciones de antimicrobianos que se han asociado a menor mortalidad, son aquellas que incluyen un carbapenémico (meropenem) cuando su CMI ≤ 8 mg/L, junto a uno o dos antibióticos activos (colistina, tigeciclina, aminoglucósido y fosfomicina)

(96) (98). De igual forma, se recomienda utilizar dosis elevadas de carbapenémico (2gr cada 8 horas en el caso de meropenem) e incluso perfusión extendida en el paciente crítico (106).

La monoterapia con un carbapenémico no está recomendada para infecciones graves por EPC. Únicamente debe ser considerada en infecciones leves en las que las CMI a carbapenémicos se mantienen bajas y el foco de la infección controlado. No hay suficiente evidencia para recomendar el tratamiento combinado con un carbapenémico cuando la CMI >8 mg/L, sobre todo cuando la CMI supera los 16 mg/L. En estos casos se recomienda incluir al menos 2 antibióticos activos, según las CMI de los mismos y el foco de la infección (109).

Otras combinaciones ensayadas han utilizado dos carbapenémicos. Sin embargo la experiencia clínica es limitada ya que son casos anecdóticos y en general esta pauta no se recomienda (110–113).

Colistina es un antibiótico que debería preservarse para el tratamiento de infecciones cuando los beta-lactámicos no pudieran utilizarse. Así mismo debe considerarse como tratamiento empírico en pacientes con infecciones graves donde sea muy alta la sospecha de EPC o en pacientes colonizados. En pacientes en estado crítico con sepsis grave o shock séptico y con un aclaramiento de creatinina de 50 ml/min, se recomienda utilizar dosis de colistina de carga de 9 millones de unidades (MU) y consecuentemente dosis de mantenimiento de 4.5 MU cada 12 horas (114–116).

No hay suficientes datos para recomendar estas dosis en pacientes no críticos, aunque si se utiliza, se debe monitorizar la función renal. Tampoco hay recomendaciones para los pacientes que presentan obesidad mórbida sin embargo para aquellos que deban ser sometidos a hemodiálisis las dosis recomendadas son 1-2 MU de colistina cada 12 horas (117).

Las recomendaciones para el tratamiento de infecciones graves por EPC con fosfomicina, son muy escasas. En los casos en los que las opciones son muy limitadas se puede usar fosfomicina 4gr cada 6-8 horas como parte de tratamiento combinado que incluya al menos un antibiótico activo (118,119).

Los aminoglucósidos deben ser considerados como tratamiento en monoterapia en infecciones no complicadas del tracto urinario por EPC. Para infecciones graves la monoterapia con aminoglucósidos no debe ser utilizada. En estos casos se recomienda la terapia combinada y los aminoglucósidos deben ser considerados para este tratamiento siempre y cuando se tenga en cuenta la toxicidad renal (85).

La tigeciclina se debe recomendar en tratamiento combinado frente a infecciones por EPC con CMI $\leq 1\text{mg/L}$. Dosis elevadas de tigeciclina (como 200mg de dosis de carga seguido de 100 mg cada 12 horas) deben ser consideradas en pacientes con shock séptico, neumonía asociada a ventilación mecánica o con bacterias que presentan CMI $\geq 1\text{mg/L}$. En estos casos los efectos adversos deben ser monitorizados (120,121).

La limitación de la evidencia del tratamiento combinado en este tipo de infecciones ha sido rigurosamente expuesta en una revisión sistemática y metaanálisis que incluyó no solo infecciones por *Enterobacteriaceae* sino también por *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*. Dicho estudio confirma que no se demuestra la superioridad del tratamiento combinado frente a la colistina en monoterapia, y únicamente solo cuando esta se asocia en tratamiento combinado, se constata una disminución de la mortalidad (122). Así mismo la heterogeneidad de los distintos estudios, la escasez de muestra en los mismos y los factores de confusión como la comorbilidad, las dosis de los antibióticos o el uso de tratamiento inapropiado hacen que los diversos estudios tengan poca evidencia científica (85,123,124).

Otras alternativas terapéuticas que han sido estudiadas como ceftazidima-avibactam, han presentado buenos resultados en el tratamiento de las EPC, tanto KPC como OXA-48. Varios estudios recientes parecen confirmar la efectividad de este antibiótico (125–128). A pesar de todo, ya se han descrito también resistencias frente a este nuevo agente (129,130).

Existe por tanto una necesidad imperiosa de nuevos antimicrobianos para el tratamiento de las EPC, pero todavía están en fase de desarrollo. Las combinaciones de beta-lactámicos o monobactámicos con nuevos inhibidores de beta-lactamasas (imipenem-cilastatina-relebactam, meropenem-vaborbactam, ceftarolina-avibactam, aztreonam-avibactam, nuevos beta-lactámicos (S-649266, BAL30072),

aminoglucósidos (plazomicina), quinolonas (finafloxacino) y tetraciclinas (eravaciclina) parecen prometedores (131,132).

Son muy pocas las publicaciones que valoran el tratamiento de bacteriemias por EPC OXA-48, (101,133,134) y por tanto no existe mucha evidencia científica sobre el tratamiento óptimo de estas infecciones.

OBJETIVOS

1. Objetivo principal

- Identificar los principales factores de riesgo de mortalidad a los 30 días en pacientes con bacteriemias causadas por enterobacterias productoras de carbapenemasa OXA-48.

2. Objetivos secundarios

- Describir las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con bacteriemia por EPC-OXA-48. Evaluar un subgrupo de pacientes de mayor vulnerabilidad por su comorbilidad hematológica.
- Describir los principales aspectos microbiológicos de las bacteriemias por EPC-OXA-48.
- Evaluar la distribución temporal de la mortalidad entre pacientes con bacteriemia por EPC OXA-48: mortalidad precoz (<48 horas), a los 14 y a los 30 días. Comparar la mortalidad a lo largo de los años del estudio (2010-2015).
- Analizar el impacto de a) las combinaciones de antibióticos y la b) demora en el inicio de un tratamiento apropiado/adecuado en el pronóstico de los pacientes con bacteriemias por EPC-OXA-48.
- Investigar si el estatus de portador intestinal de EPC-OXA-48 previo a la bacteriemia se relaciona con el pronóstico de los pacientes.

PACIENTES Y MÉTODOS

1. Diseño y ámbito del estudio

Se diseñó un estudio observacional de cohortes retrospectivo de episodios consecutivos de bacteriemia por EPC-OXA-48 identificados en el Servicio de Microbiología del Hospital Universitario La Paz (HULP) entre julio de 2010 y diciembre de 2015.

El HULP es un centro hospitalario terciario público con 1.328 camas que ofrece asistencia sanitaria a un censo cercano a los 600.000 habitantes del área norte de Madrid. La actividad asistencial anual ofrecida por el centro en 2015 fue de aproximadamente 48.000 ingresos, 400.000 estancias, 220.000 urgencias, 56.000 intervenciones quirúrgicas, 5.600 partos y 160 trasplantes de órgano sólido.

2. Pacientes. Episodios. Criterios de inclusión y exclusión

Se denominó episodio a la agrupación temporal de variables clínicas, demográficas y microbiológicas en el momento de la positividad de un hemocultivo para EPC-OXA-48, constituyendo cada episodio un registro independiente.

2.1. Criterios de inclusión

- Bacteriemias por EPC-OXA-48 mono o polimicrobianas detectadas en el Servicio de Microbiología a lo largo de los años estudio.
- Edad del paciente igual o superior a 18 años.

2.2. Criterios de exclusión

- Hemocultivo positivo para EPC-OXA-48 en el curso de los 30 días consecutivos al primer episodio de bacteriemia.

3. Variables y definiciones

Se incluyeron variables relacionadas con los pacientes y variables relacionadas con las cepas de EPC-OXA-48 aisladas.

3.1. Variables relacionadas con los pacientes

De cada episodio se registraron variables: a) demográficas y epidemiológicas, b) clínicas y c) relacionadas con el tratamiento antibiótico. Las variables relacionadas con los pacientes fueron obtenidas por un médico investigador del estudio a partir de la historia clínica del paciente y de los sistemas de información del hospital. Se obtuvo el permiso necesario del Comité ético de Investigación Clínica del Hospital (CEIC) para la investigación de dichas variables.

3.1.1. Variables demográficas y epidemiológicas

Además de las variables demográficas básicas (edad y sexo), se registró el tipo de adquisición de la infección, que fue clasificado como de inicio nosocomial (IN) o comunitario (IC). De entre las de inicio comunitario se distinguieron los episodios que estaban relacionados con la asistencia sanitaria (IRAS) según la definición de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), registrándose además la razón por la que se incluyeron en esta categoría (135).

En el caso de las IN se evaluó el tiempo desde el ingreso hasta el inicio de la infección, el área (médica, quirúrgica, cuidados intensivos) así como el servicio en el que se encontraba ingresado el paciente en el momento del inicio de la infección.

En ambos casos, IC e IN, se evaluaron los diversos factores predisponentes: uso de antibióticos en el curso de los tres meses previos al inicio de la infección, cirugías o procedimientos previos recientes (menos de 1 mes) y el uso de catéteres endovasculares o urinarios en el momento de la infección.

Se registró así mismo si la infección por EPC-OXA-48 ocurrió en pacientes con colonización/infección previa conocida.

3.1.2. Variables clínicas

Se registraron las enfermedades de base de los pacientes y se calculó el índice de comorbilidad Charlson modificado, así como el índice de McCabe-Jackson (136).

Se evaluó la gravedad clínica en el momento de la presentación de la bacteriemia (índice de Pitt) y la graduación de la gravedad según la clasificación basada en la existencia de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) y la existencia de inestabilidad hemodinámica o fracaso de órgano (sepsis, sepsis grave y shock séptico). La fuente o foco de infección se valoró atendiendo a los datos clínicos, radiológicos y microbiológicos disponibles en la historia clínica y los sistemas de información del HULP, teniendo como referencia las definiciones de los CDC (137,138).

Se determinó la evolución a las 72 horas, a los 14 y 30 días, así como en el momento del alta hospitalaria en los pacientes que precisaron hospitalización. La evolución clínica de cada episodio de bacteriemia se clasificó en:

- a) Curación: resolución de los signos y síntomas de infección tras la suspensión de antimicrobianos.
- b) Mejoría: resolución parcial o completa de los signos y síntomas de infección pero con necesidad de continuar la administración de antibióticos.
- c) Ausencia de mejoría o deterioro: situación clínica similar o peor que al inicio de la infección.
- d) Muerte: fallecimiento del paciente por cualquier motivo.
- e) Recurrencia: nuevo aislamiento de EPC-OXA-48 en hemocultivo tras la mejoría o curación.

Cuando el episodio concluyó en muerte, dos investigadores evaluaron de forma independiente la relación de la infección por EPC-OXA-48 y el desenlace, clasificándolo en no relacionado, directamente relacionado e indirectamente relacionado.

Se realizó un análisis de mortalidad cruda a 30 días para estudiar la asociación entre diferentes factores de riesgo y un análisis de mortalidad modificado en el que se excluyeron aquellos pacientes en los que el tratamiento antibiótico no fue un factor

determinante (éxitus precoces (<48 horas), mortalidad no relacionada y limitación del esfuerzo terapéutico).

Se evaluó la duración de la hospitalización (tanto en planta convencional como en unidad de cuidados intensivos) desde el inicio del episodio.

3.1.3. Variables relacionadas con el tratamiento antibiótico

Se registró el principio activo, fecha de inicio, dosis, intervalo, vía de administración y duración de los antibióticos administrados desde el inicio del tratamiento hasta el fin del episodio.

Se consideró como **empírico** el tratamiento prescrito antes de la disponibilidad del antibiograma y **dirigido** aquel prescrito de acuerdo al antibiograma cuando este estuvo disponible.

Se consideró **apropiado** aquel régimen de tratamiento que incluía al menos un antibiótico con actividad *in vitro* frente a la cepa aislada. Se consideró que un antibiótico tenía actividad *in vitro* cuando su CMI estaba dentro de la categoría "sensible" según el European Committee on antimicrobial susceptibility testing (EUCAST) en el momento del inicio del estudio. En el caso de meropenem y de imipenem, estos se consideraron activos cuando la CMI era ≤ 8 mg/L.

Se consideró **tratamiento adecuado** aquel régimen de tratamiento que incluía al menos dos antibióticos activos *in vitro* a las dosis e intervalos correctos, teniendo en cuenta el foco de infección. En el caso de las bacteriemias de origen urinario no se consideró necesaria la combinación de dos fármacos activos para categorizar el tratamiento como adecuado.

3.2. Variables microbiológicas

De acuerdo con la rutina asistencial del Servicio de Microbiología del HULP, se confirmó la producción de carbapenemasas en todos los aislados de enterobacterias obtenidos de hemocultivos con CMI >1 mg/L a imipenem o meropenem o CMI >0.5

mg/L a ertapenem. Para ello se realizó el test de Hodge modificado (THM) utilizando discos de ertapenem, meropenem e imipenem (139).

Se descartó la producción de carbapenemasas de clase A y B mediante la prueba de doble difusión con discos de meropenem, ácido borónico y EDTA, respectivamente. La detección de *bla*_{OXA48} en enterobacterias se realizó de forma rutinaria cuando fenotípicamente se sospechó la existencia de carbapenemasa. Las cepas con *bla*_{OXA48} se congelaron a -80°C. Para la realización de las pruebas de identificación bacteriana, de actividad *in vitro* y de epidemiología molecular todas las cepas de bacteriemia por EPC-OXA-48, fueron descongeladas y sembradas en medios de cultivo de agar sangre y agar MacConkey.

La **identificación bacteriana** se realizó de manera retrospectiva para el estudio. Para ello se utilizó la técnica de espectrometría de masas mediante el sistema MALDI-TOF MS (*Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization Time-Of-Flight Mass Spectrometry*) (Bruker Daltonik, Bremen, Alemania). Brevemente, las colonias se aplicaron directamente en una tarjeta metálica de platino dejándolas secar a temperatura ambiente para posteriormente añadir 1 µl de matriz de ácido-α-ciano-4-hidroxicinámico. Una vez seca la matriz se procedió a la lectura en el espectrómetro. El patrón de espectros obtenidos se comparó con una librería propia del sistema mediante una escala o “score”. La interpretación de dicha escala se realizó según las instrucciones del fabricante, de tal forma que con una puntuación ≥ 2 se consideró una buena identificación de especie. Entre 1,7-2 se consideró una buena identificación de género y menor de 1,7 no se consideró una identificación óptima.

Los estudios de sensibilidad se realizaron mediante los sistemas automáticos Vitek 2 (bioMérieux, Marcy l’Etoile, Francia). El equipo Vitek 2 utiliza la técnica de microdilución y monitoriza la cinética de crecimiento bacteriano cada 15 minutos mediante análisis turbidimétrico. Permite la obtención de resultados entre 4-10 horas en bacterias de crecimiento rápido. Para la determinación de la sensibilidad con el sistema Vitek 2® se utilizaron las tarjetas AST-N243 que contenían los siguientes antibióticos: ácido nalidixico, amikacina, amoxicilina, amoxicilina-clavulánico, ampicilina, cefepime, cefotaxima, ceftazidima, cefuroxima,

ciprofloxacino, ertapenem, gentamicina, imipenem, piperacilina-tazobactam, tigeciclina, trimetoprim-sulfametoxazol. Estas se inocularon de acuerdo con las instrucciones del fabricante con una concentración final de 8×10^6 ufc/ml preparada a partir de una suspensión 0.5 McFarland.

En la mayor parte de los aislamientos se pudo realizar retrospectivamente estudio de sensibilidad mediante microdilución en paneles comerciales de MicroScan® (Beckman Coulter, Inc) que contenían los siguientes antibióticos: amikacina, amoxicilina-clavulánico, ampicilina, ampi-sulbactam, aztreonam, cefepime, cefotaxima, cefotaxima-clavulanico, ceftazidima, ceftazidima-clavulánico, cefuroxima, cefalotina, cloranfenicol, colistina, doripenem, ertapenem, fosfomicina, gentamicina, imipenem, levofloxacino, meropenem, minociclina, ácido nalidixico, nitrofurantoína, norfloxacino, piperacilina, piperacilina-tazobactam, tetraciclina, tobramicina, trimetoprim-sulfametoxazol. En los aislados restantes, se utilizaron los resultados registrados de los antibiogramas en el momento de la bacteriemia.

Adicionalmente se realizó estudio de sensibilidad a meropenem mediante difusión en gradiente **E-test**® (Biomérieux Marcy l'Étoile, France). Los aislados fueron categorizados como sensibles, resistentes o con sensibilidad intermedia de acuerdo con los criterios del EUCAST a excepción de la tigeciclina que se evaluó según los criterios de la Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos (FDA) (140).

Cuando las CMI frente a ertapenem, imipenem y meropenem eran dudosas o estaban en un rango de sensibilidad intermedio, se confirmaron con las obtenidas mediante técnica de difusión en gradiente utilizando E-test, al igual que las resistencias a tigeciclina, colistina y amikacina. La sensibilidad a ceftazidima-avibactam, fue testada con el test de difusión disco-placa con los criterios de la FDA (30 µg de ceftazidima y 20 µg avibactam) estableciéndose los puntos de corte en los halos de inhibición como ≥ 21 mm sensible y ≤ 20 mm resistente.

Para el análisis de las relaciones clonales se empleó MLST (multilocus sequence typing). Se seleccionaron aislados representativos de cepas de *K. pneumoniae* que se agrupaban según un mismo patrón obtenido previamente por un sistema comercial

de Rep-PCR (Diversilab®). Para ello se amplificaron los genes housekeeping: *rpoB* (subunidad beta de la ARN polimerasa), *gapA* (gliceraldehido 3-fosfato deshidrogenasa), *mdh* (malato deshidrogenasa), *pgi* (fosfoglucoisomerasa), *phoE* (fosforina E), *infB* (factor iniciador de la traducción 2), *tonB* (transductor de energía periplásmico) de acuerdo con el esquema propuesto por el Instituto Pasteur (141).

4. Recogida y análisis de los datos

Los datos fueron registrados en una base de datos en Excel® diseñada para tal efecto.

Las variables cualitativas se expresaron como frecuencias y porcentajes y en los casos en que fue preciso, se presentaron los intervalos de confianza al 95%. Las variables cuantitativas se expresaron en forma de media y desviación estándar, mínimo, máximo, mediana y percentiles 25 y 75.

Se comprobó la distribución de las variables cuantitativas mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov (con la corrección de Lilliefors) con el fin de aplicar las pruebas paramétricas o no paramétricas oportunas (t-Student si la variable sigue una distribución normal, o la prueba U de Mann-Whitney en caso contrario). Las diferencias en la distribución porcentual de las variables cualitativas se analizaron mediante la prueba de Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher, según correspondiera.

Para el estudio de los factores de riesgo asociados a mortalidad se seleccionaron las variables expuestas en la tabla 1 para el análisis univariante.

Factores de riesgo analizados
Edad
Sexo
Tipo de adquisición
Unidad de hospitalización durante el diagnóstico
Especie de microorganismos y clones de <i>K. pneumoniae</i>
Índice de comorbilidad de Charlson
Gravedad en el momento de la presentación (Índice de Pitt)
Tratamiento apropiado y tiempo hasta tratamiento antimicrobiano apropiado
Tratamiento adecuado, y tiempo hasta tratamiento antimicrobiano adecuado
Carbapenémicos en el tratamiento empírico
Carbapenémicos en el tratamiento antibiótico definitivo
Colonización previa por EPC-OXA-48 al inicio de la infección

Tabla 1. Variables analizadas en el análisis univariante.

La variable resultado fue la mortalidad en el día 30. Tras el análisis univariante, se procedió a realizar un análisis multivariante para investigar la asociación de las variables "candidatas" con la mortalidad el día 30 (regresión logística). Los factores predictivos de muerte se analizaron con el método de riesgo proporcional de Cox. Se realizaron análisis de regresión de Cox univariantes con las variables que en los análisis bivariantes hubieran mostrado una relación estadísticamente significativa con la variable principal o que fueran de especial interés en el estudio. Aquellas que mostraron una significación inferior a 0.1 o que se consideraron clínicamente relevantes, se incluyeron en el análisis multivariante. Se analizó la posible existencia de interacción y confusión entre las variables y el modelo predictivo final mediante un análisis de regresión de Cox multivariante "por pasos hacia atrás".

Adicionalmente se realizó un análisis de tendencia de mortalidad a los 30 días en función del momento del episodio (mes/año) y en relación con el inicio de la alodemia.

El tiempo hasta el evento principal (muerte) y la probabilidad de supervivencia se realizó mediante el método de Kaplan Meier, y las diferencias en las curvas de supervivencia se determinaron con el test de Log-Rank.

Todos los análisis estadísticos se realizaron con el paquete IBM SPSS Statistics 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY) y para todas las pruebas se consideró el valor de significación estadística $p < 0.05$.

RESULTADOS

1. Características clínicas, epidemiológicas y microbiológicas

1.1. Número de episodios, de pacientes y principales aspectos epidemiológicos

Se incluyeron 141 episodios consecutivos de bacteriemia por EPC-OXA-48 que correspondieron a un total de 132 pacientes. Uno de estos pacientes tuvo 3 episodios distintos, 7 tuvieron 2 episodios y el resto un único episodio. La bacteria productora de OXA-48 más frecuentemente identificada en hemocultivos fue *K. pneumoniae* (127 episodios; 90%), seguida de *E. coli* (7 episodios; 5%) tal y como se describe en la tabla 2. Además se registraron 12 episodios (8.5%) de bacteriemias polimicrobianas en los que se identificó una EPC-OXA-48.

EPISODIOS	%	
<i>Kebsiella pneumoniae</i>	127	90%
<i>Escherichia coli</i>	7	5%
<i>Serratia marcescens</i>	3	2%
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	1%
<i>Proteus mirabilis</i>	1	1%
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	1%
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	1%

Tabla 2. Microorganismos aislados en bacteriemias por EPC-OXA-48

La mediana de edad de los pacientes en el momento de la bacteriemia fue de 70 años (58-79 RIQ) y la mayoría de los pacientes fueron hombres (89; 66.4%).

La adquisición de la infección fue mayoritariamente de origen nosocomial (110, 78%) siendo el resto de inicio extrahospitalario pero relacionadas con la asistencia sanitaria (31, 22%). El tipo de relación con la asistencia sanitaria más frecuentemente observado fue la hospitalización previa durante más de 48 horas en los tres meses previos al episodio de bacteriemia, que se identificó en 19 de estos

31 pacientes (figura 6). En los episodios de inicio hospitalario, la media de días de hospitalización hasta la ocurrencia de la bacteriemia fue de 28 días (44.39 DT).

En cuanto a las características clínicas de los pacientes, la mayoría de ellos estuvieron en unidades médicas (63%), 21% provinieron de unidades quirúrgicas y 16% de cuidados intensivos. Hubo 22 pacientes que estuvieron en el Servicio de Hematología.

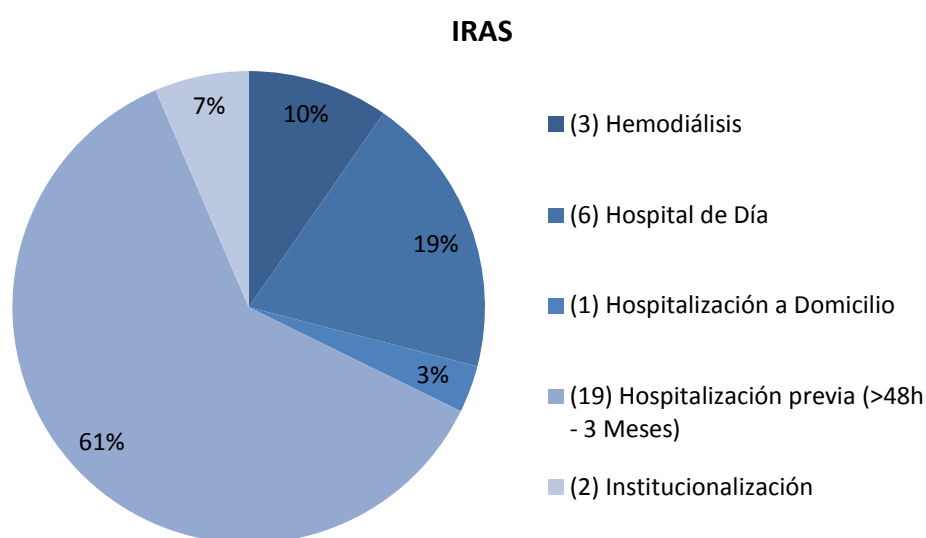


Figura 6. Infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria

1.2. Comorbilidad

La comorbilidad de los pacientes con bacteriemias por EPC-OXA-48 se representa en la figura 7, donde se describe la frecuencia de distintas enfermedades de base. La mediana del índice de comorbilidad de Charlson fue de 4 (2-6 RIQ).

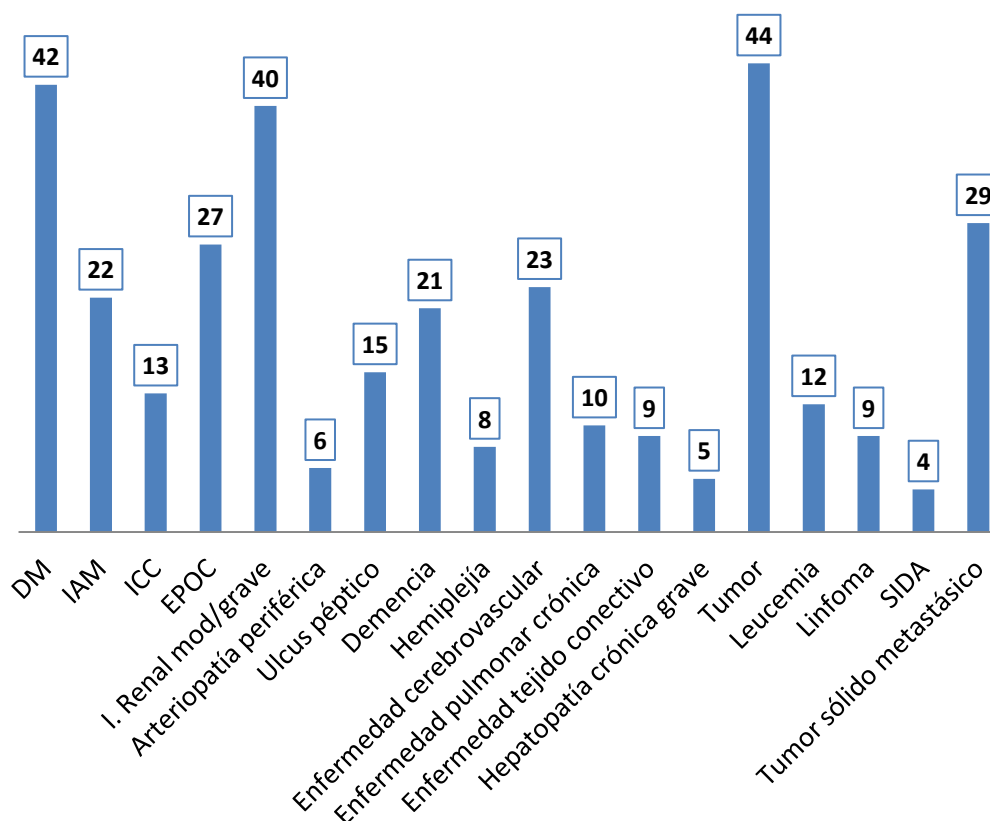


Figura 7. Enfermedades de base en los pacientes con bacteriemia por EPC-OXA-48. DM: Diabetes mellitus. IAM: Infarto agudo de miocardio. ICC: Insuficiencia cardíaca congestiva. EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

También se estudió el índice de McCabe de evaluación de la situación basal de los pacientes en cada episodio, observándose que 95 (67.4%) de los pacientes tenían otras enfermedades en el momento de la bacteriemia que podían ser consideradas potencialmente mortales, 37 (26.2%) rápidamente mortales, mientras que 9 (6.4%) no presentaron enfermedades de base significativas.

1.3. Fuente de infección, factores predisponentes y gravedad de los pacientes

La fuente o foco de infección más frecuente de las bacteriemiias por EPC-OXA-48 fue intraabdominal, identificada en 34 episodios (24.1%). El foco urinario fue el segundo en frecuencia con 31 episodios (22%) a este le siguieron 24 neumonías (17%), de las

que 9 se asociaron a ventilación mecánica. Las bacteriemias secundarias a infección de catéter intravenoso ocurrieron en 22 episodios (15.6%). Hubo 12 bacteriemias relacionadas con infección de piel y partes blandas (8.5%), una con foco orofaríngeo (0.7%) y otra con origen en sistema nervioso central. En 16 bacteriemias no se identificó foco y se consideraron primarias (11.3%). En 33 episodios, la infección se relacionó con el lecho quirúrgico. Muchos pacientes tuvieron dispositivos urinarios o intravasculares durante los 30 días previos al episodio de la bacteriemia (figura 8).

En el contexto del programa de vigilancia epidemiológica para la monitorización y control de las infecciones por estos microorganismos, se identificó colonización por EPC-OXA-48 previa a la bacteriemia en 71 pacientes (50.4%). La mediana de días desde que se detectó la colonización hasta la bacteriemia fue de 23 (7-68 RIQ). Además en 130 episodios (92.2%), los pacientes habían recibido algún tratamiento antibiótico sistémico en los 90 días previos al inicio del episodio.

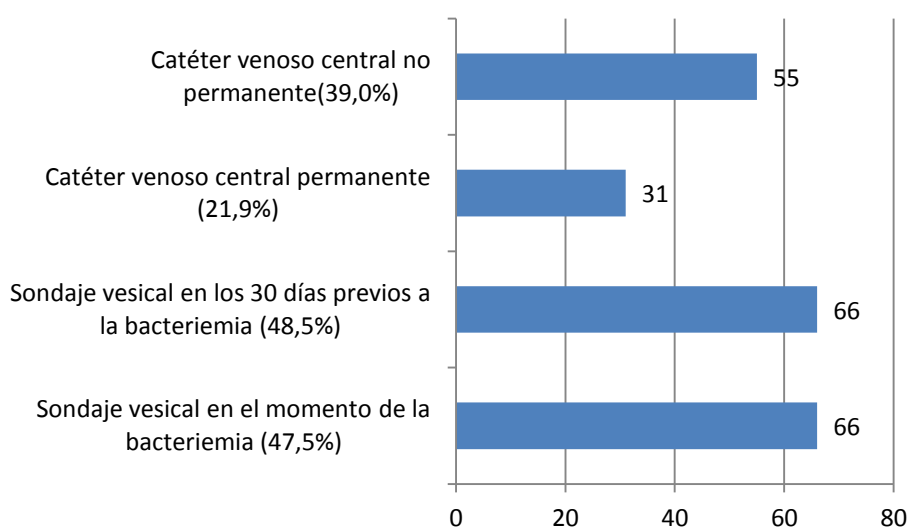


Figura 8. Frecuencia de utilización de dispositivos endovasculares y/o urinarios en los 30 días previos y en el momento de la bacteriemia

Respecto a la gravedad de la infección, 38 pacientes presentaron shock séptico (27%), 38 sepsis grave (27%), 40 sepsis (28.4%) y 25 pacientes (17.7%) no tuvieron sepsis. La gravedad de la infección, evaluada a través del índice de Pitt tuvo una mediana de 2 (0-4 RIQ). Durante el transcurso de la bacteriemia en 19 episodios

(13.7%) fue necesario el traslado a la Unidad de Cuidados Intensivos. Finalmente, se realizó interconsulta a la Unidad de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas (UMCEI) durante el episodio en 74 ocasiones (52.5%).

1.4. Curso clínico. Mortalidad.

El número total de pacientes que fallecieron en el curso de los 30 días que siguieron a la bacteriemia fue de 57 (40.4%). En cuanto a la distribución de la mortalidad cruda a los 30 días, 17 pacientes (12.1%) fallecieron en las primeras 48 horas y 35 (24.8%) en los primeros 14 días. La Figura 9 representa la mortalidad cruda a los 30 días en cada uno de los años del estudio.

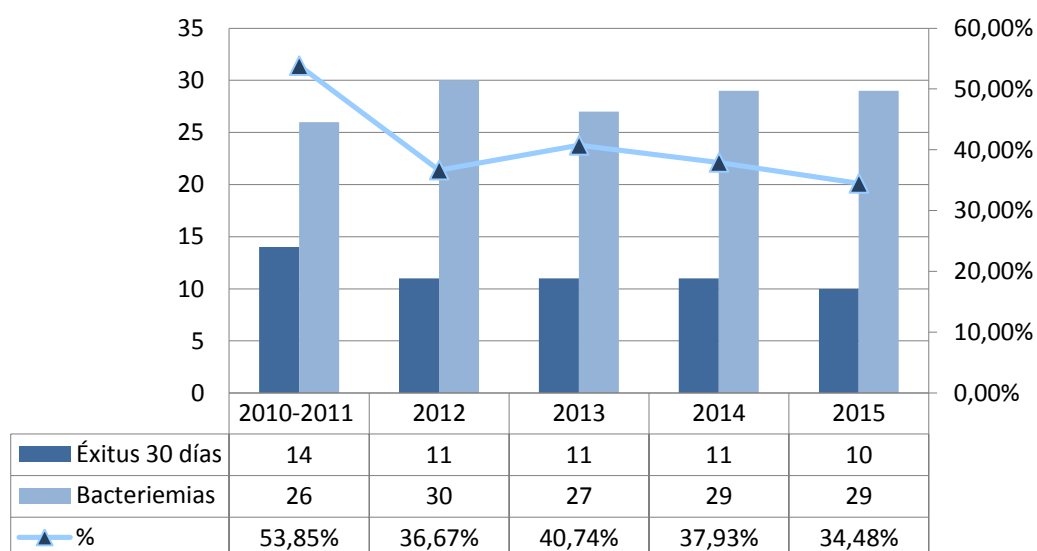


Figura 9. Bacteriemia y mortalidad a los 30 días, agrupadas por años.

En cuanto a la relación entre la bacteriemia y las muertes en el curso de los 30 primeros días, en 50 pacientes (87.7%) los investigadores consideraron que existió relación de causalidad. En 7 pacientes (12.2%) que fallecieron a lo largo de los 30 días que siguieron a la bacteriemia no se encontró relación de causalidad. Las causas de la muerte de estos últimos fueron: infarto agudo de miocardio, hemoptisis franca, hemorragia cerebral tras traumatismo craneal, complicaciones relacionadas con trasplante renal y en tres de ellos progresión de su enfermedad de base (parálisis supranuclear progresiva, insuficiencia renal avanzada y recurrencia de leucemia).

1.5. Perfil de sensibilidad a antibióticos, mecanismos de resistencia y clonalidad de las EPC-OXA-48.

Para el análisis de sensibilidad antibiótica se recuperaron 116 aislamientos sobre un total de 141 episodios. Se empleó el sistema de microdilución en paneles comerciales de MicroScan®, realizándose además E-test para meropenem. Los resultados de las pruebas de sensibilidad a antibióticos se pueden observar en las tablas 3 y 4.

El 62.1% de los aislamientos analizados retrospectivamente, fueron sensibles a meropenem y el 69.8% a imipenem. Así mismo, la sensibilidad a amikacina fue del 92.2% y a colistina del 68.7%.

EPISODIOS	SENSIBILIDAD (CMI)	%
Imipenem	Sensible (CMI \leq 2 mg/L)	69.8
	Intermedio(CMI 2 -8mg/L)	12.9
	Resistente (CMI>8 mg/L)	17.2
Meropenem	Sensible(CMI \leq 2 mg/L)	62.1
	Intermedio(CMI 2 -8 mg/L)	16.4
	Resistente(CMI >8 mg/L)	21.6
Ertapenem	Sensible(CMI <0.5mg/L)	0
	Intermedio(CMI 0.5-1mg/L)	2.6
	Resistente(CMI>1 mg/L)	97.4

Tabla 3 .Sensibilidad a carbapenémicos en aislamientos de EPC-OXA-4

Antibióticos	N	Sensibles (%)
Tigeciclina	116	54.8%
Colistina	116	68.7%
Amikacina	116	92.2%
Gentamicina	116	36.2%
Tobramicina	116	0.2%
Ciprofloxacino	116	7.8%
Levofloxacino	116	24.3%
Fosfomicina	115	29.6%
Trimetoprin-sulfametoxazol	116	17.2%

Tabla 4. Características de sensibilidad a antibióticos no beta-lactámicos en aislados clínicos EPC OXA-48.

En 127 de las EPC-OXA-48 (90.1%), se detectó la producción de beta-lactamasas de espectro extendido mientras que en 14 no se detectó. De las 14 bacteriemias en las que no se detectó la presencia de BLEE, se identificaron 6 *Escherichia coli*, 3 *Serratia marcescens*, 3 *Klebsiella pneumoniae*, 1 *Enterobacter aerogenes* y 1 *Proteus mirabilis*.

Con respecto a las cepas de *K. pneumoniae*, se identificaron dos clones mayoritarios (ST11 y ST405) que constituyeron más del 75% de los casos (figura 10).

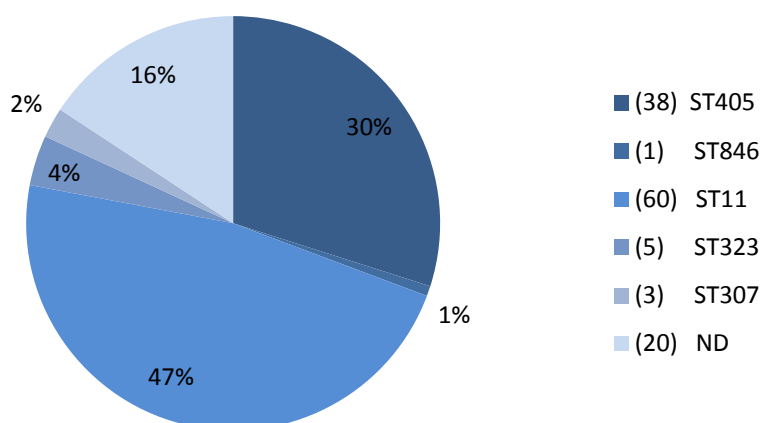


Figura 10. Clones en *Klebsiella pneumoniae*

1.6. Características de los pacientes con comorbilidad hematológica.

Las características especiales de los pacientes hematológicos merecen una especial atención por su mayor vulnerabilidad.

Se incluyeron en el estudio 24 episodios correspondientes a 22 pacientes con las siguientes patologías de base:

- a) 8 Linfomas
- b) 5 Síndromes mielodisplásicos
- c) 5 Leucemias agudas mieloblásticas
- d) 3 Mielomas múltiples
- e) 1 Leucemia aguda linfoblástica

Las características clínicas y los factores de riesgo de estos pacientes se observan detalladamente en la tabla 5.

En relación al foco de la bacteriemia, 8 episodios (33.3%) fueron primarios probablemente por translocación bacteriana, 5 (20.8%) de origen respiratorio, 4 (16%) infecciones de artes blandas, 3 (12.5%) de origen urinario, 2 (8.3%) de origen abdominal y 2 (8.3%) infecciones asociadas a catéter intravenoso.

Hubo 22 episodios (91.6%) que recibieron tratamiento apropiado y 14 (58.3%) que recibieron tratamiento adecuado. La mediana del tiempo hasta el tratamiento apropiado y adecuado fue 0 (0-1 Rango) y 1 (0-2 Rango) día respectivamente.

El número de pacientes fallecidos en las primeras 48 horas, a los 14 y a los 30 días fueron 2 (9%), 7 (31.8%) y 9 (40%) respectivamente. De los 9 episodios con muerte ocurridos a los 30 días, 8 estuvieron relacionados directamente con la bacteriemia y 1 no estuvo relacionado.

Demográficos	Total (n=24)
Edad (mediana, rango)	61.04 (32-83)
Sexo (Hombre/%)	15/22 (68.2%)
Inicio infección	
Inicio comunitario (IRAS)	5 (20.8%)
Comorbilidad	
Diabetes	5 (22.7%)
EPOC	2 (9.1%)
Insuficiencia renal crónica	2 (9.1%)
Hepatopatía crónica	1 (4.5%)
Insuficiencia cardíaca	3 (13.6%)
Índice de comorbilidad de Charlson (mediana rango)	3 (2-10)
Índice de PITT (mediana, rango)	1.5 (0-10)
Factores de riesgo	
Dispositivo endovascular	18 (75%)
Sonda urinaria	12 (50%)
Ventilación mecánica	5 (20.8%)
Colonización rectal previa	14 (58.3%)
Hospitalización 3 meses previos (media, rango)	47.9 (0-150)
Antibioterapia 3 meses previos a la bacteriemia	23 (95.8%)
Neutropenia (<500 células/mm ³)	15 (62.5%)

Tabla 5. Características de los pacientes con comorbilidad hematológica.

2. Factores asociados a mortalidad

2.1. Análisis de mortalidad cruda

Se analizó la asociación entre diferentes factores de riesgo y la mortalidad cruda a los 30 días. En el análisis univariante, que se representa en la tabla 6, se identificaron diferentes variables que se asociaron significativamente con la mortalidad:

- Antecedente de hepatopatía grave.
- Origen de la infección nosocomial.
- Neumonía como foco de infección
- Sepsis grave o shock séptico
- Índice de Pitt.

Además, la consulta con la UMCEI en el momento de la infección se asoció a una disminución en la mortalidad a los 30 días en el análisis univariante.

Características basales	Sobreviven (n=84)	No sobreviven (n=57)	p
Edad (mediana, RIQ)	70 (58-78)	73 (60-82)	0.337
Sexo (% hombres)	54 (72.2%)	35 (61.4%)	0.197
Lugar de hospitalización			
Servicios médicos	55 (65.1%)	33 (57.9%)	0.227
Unidad de cuidados intensivos	10 (12%)	13 (22.8%)	
Quirúrgicos	19 (22.6%)	11 (19.3%)	
Inicio de la infección			
IRAS	24 (28.6%)	7 (12.3%)	0.016
Nosocomial	60 (71.4%)	50 (89.5%)	0.021
Días de ingreso hasta la bacteriemia (mediana, RIQ)	13 (1-40)	20 (6-40)	0.221
Comorbilidad			
Índice de Cormorbilidad de Charlson ≥ 4	43 (51.2%)	33 (57.9%)	0.074
Hepatopatía grave	0 (0.0%)	5 (8.8%)	0.001
Insuficiencia renal	22 (26.2%)	18 (31.6%)	0.581
Demencia	9 (10.7%)	12 (21.1%)	0.087
Tumor solido metastásico	14 (16.7%)	15 (26.3%)	0.185
EPOC	15 (17.9%)	12 (21.1%)	0.667
Diabetes	22 (26.1%)	20 (35.1)	0.485
Insuficiencia cardiaca	6 (7.1%)	7 (12.3%)	0.37
Probable origen de la bacteriemia			
Catéter	16 (19%)	6 (10.5%)	0.204
Primaria	14 (16.9)	0 (0%)	0.052
Neumonía	9 (10.7%)	15 (26.3%)	0.022
Urinario	20 (23.8%)	11 (19.3%)	0.502
Piel y partes blandas	5 (6.0%)	7 (12.3%)	0.225
Infección intra-abdominal	19 (22.6%)	15 (26.3%)	0.690
Categoría SIRS:			
Sepsis	31 (36.9%)	9 (15.8%)	0.803
Sepsis grave	20 (23.8%)	18 (31.6%)	0.025
Shock séptico	13 (15.5%)	25 (43.9%)	0.002
Puntuación PITT ≥6(continua)	8 (9.5%)	15 (26.3%)	0.011

Tabla 6. Análisis univariante de las variables seleccionadas y la mortalidad a los 30 días.

Adicionalmente se comparó la mortalidad entre los primeros años del estudio (2010-2012) con los últimos (2013-2015), no encontrando diferencias significativas entre ambos periodos (43.9% vs 38.1%).

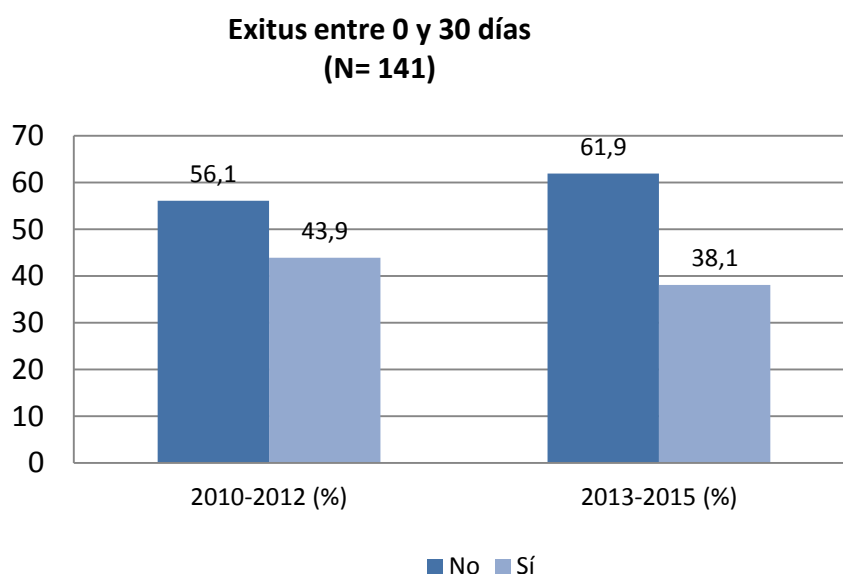


Figura 11. Relación entre la mortalidad entre 0-30 días, a lo largo de los años de estudio.

En el análisis multivariante de regresión de Cox, en los 141 episodios de bacteriemia encontramos que las variables que se relacionaron significativamente con la mortalidad a los 30 días post-bacteriemia fueron: el índice de Charlson (HR 1.13; IC 95% 1.02-1.24 $p= 0.014$), la demencia (HR 2.44; IC 95% 1.21-4.93 $p= 0.013$), la sepsis grave (HR 3.74; IC 95% 1.31-10.71 $p=0.014$), el shock séptico (HR 6.26; IC 95% 2.31-16.95 $p= 0.001$) y el inicio de la infección en el hospital (HR 3.31; IC 95% 1.29-8.48 $p= 0.013$) (tabla 7).

VARIABLES	Análisis Multivariante OR (IC 95%)	p
Índice de Comorbilidad Charlson (continua)	1,13 (1.02-1.24)	0.014
Demencia	2.44 (1.21-4.93)	0.013
Categoría SIRS:		
- Sepsis vs no sepsis	1.18 (0.39-3.57)	0.773
- Sepsis grave vs no sepsis	3.74(1.31-10.71)	0.014
- Shock séptico vs no sepsis	6.26(2.31-16.95)	0.001
Inicio de la infección hospital	3.31 (1.29-8.48)	0.013
Tratamiento apropiado antes de 72h	0.32 (0.16-0.55)	0.001
Carbapenémico en tratamiento combinado	0.57 (0.32-1.02)	0.057

Tabla 7. Análisis multivariante de los factores de riesgo en relación a la mortalidad a los 30 días (N=141).

2.2. Análisis de mortalidad modificado para evaluar el impacto del tratamiento antibiótico

Para evaluar el impacto del tratamiento antibiótico en la mortalidad a los 30 días se realizó un análisis sobre una población modificada de pacientes de la que se excluyeron las muertes ocurridas en las primeras 48 horas tras la bacteriemia (17 pacientes), las muertes no relacionadas con la bacteriemia (7 pacientes) y los casos en los que se limitó el esfuerzo terapéutico (5 pacientes), lo que redujo el estudio a 112 episodios con una mortalidad del 25.9% (29/112).

3. Análisis de mortalidad en relación al tratamiento antibiótico

3.1. Tratamiento apropiado

La mayoría de los pacientes recibieron tratamiento apropiado (93.8%) con al menos un antibiótico activo *in vitro* y en algunos casos incluso 2 antibióticos (tabla 8). Hubo 64 pacientes (61%) que recibieron tratamiento con un carbapenémico a dosis elevada, ya fuera en monoterapia o biterapia. Amikacina fue el tratamiento apropiado en 16 pacientes (15%), colistina en 15 (14.7%) y tigeciclina en 5 (4%). Por

último, hubo 2 pacientes que recibieron tratamiento con cefepime, 2 con ciprofloxacino y otro con fosfomicina.

Pauta de tratamiento apropiado	Muerte 2-30 días tras la bacteriemia					
	Total		No		Sí	
	N	%	N	%	N	%
Carbapenémico en monoterapia	33	31.4	29	35.8	4	16.7
Carbapenémico en combinación	31	29.5	24	29.6	7	29.2
Amikacina en monoterapia	10	9.5	8	9.9	2	8.3
Amikacina en combinación	6	5.7	4	4.9	2	8.3
Colistina en monoterapia	7	6.7	5	6.2	2	8.3
Colistina en combinación	8	7.6	5	6.2	3	12.5
Tigeciclina en monoterapia	3	2.9	2	2.5	1	4.2
Tigeciclina en combinación	2	1.9	2	2.5	0	0
Otros (en monoterapia)	5	4.8	2	2.5	3	12.5
Total	105	100	81	100	24	100

Tabla 8. Pautas de tratamiento apropiado en relación a la mortalidad entre 2-30 días

Así mismo la mediana de días hasta el tratamiento apropiado fue de 1 día (0-2 RIQ) y 97 pacientes recibieron tratamiento apropiado en menos de 72 horas.

Del total de los pacientes que recibieron tratamiento apropiado, el 77.1% sobrevivieron a los 30 días (tabla 9).

Pautas de tratamiento apropiado		Total		Sobreviven (N=83)		No sobreviven (N=29)		P
		N	%	N	%	N	%	
Tratamiento apropiado	No	7	6.3	2	2.4	5	17.2	0.012
	Si	105	93.8	81	97.6	24	82.8	
Tratamiento empírico apropiado	No	72	64.9	53	64.6	19	65.5	1
	Si	39	35.1	29	35.4	10	34.5	
Inicio de tratamiento apropiado antes 72h	No	15	13.4	7	8.4	8	27.6	0.022
	Si	97	86.6	76	91.6	21	72.4	
Tratamiento apropiado contiene carbapenémico	No	41	39.0	28	34.6	13	54.2	0.099
	Si	64	61.0	53	65.4	11	45.8	

Tabla 9. Relación entre el tratamiento apropiado /empírico y la mortalidad a los 30 días

3.2. Tratamiento adecuado

El 83.9% de los pacientes recibieron tratamiento adecuado. De estos, el 75.5% sobrevivieron a los 30 días de la bacteriemia. La mediana de días desde que ocurrió la bacteriemia hasta el inicio del tratamiento adecuado fue de 2 días (1-3 RIQ). En el 65.2% de los pacientes este tratamiento se instauró en menos de 72 horas (tabla 10).

A pesar de que la mayoría de los pacientes recibieron un carbapenémico dentro su esquema terapéutico y aunque la supervivencia a los 30 días fue más alta, no se observó significación estadística.

Pautas de tratamiento adecuado	Total			Sobreviven (N=83)		No sobreviven (N=29)		P
		N	%	N	%	N	%	
Tratamiento adecuado	No	18	16.1	12	14.5	6	20.7	0.557
	Si	94	83.9	71	85.5	23	79.3	
Tratamiento adecuado con carbapenémico	No	26	27.7	19	26.8	7	30.4	0.791
	Si	68	72.3	52	73.2	16	69.6	
Tratamiento adecuado antes de 72 horas	No	39	34.8	28	33.7	11	37.9	0.821
	Si	73	65.2	55	66.3	18	62.1	

Tabla 10. Relación del tratamiento adecuado con la mortalidad entre 2-30 días

Las pautas de tratamiento antibiótico utilizadas se muestran en la tabla 11.

En nuestro estudio, la mayoría de los pacientes recibieron tratamiento con 2 fármacos, algunos incluso recibieron 3 antibióticos. La combinación más utilizada fue un carbapenémico a doble dosis junto con amikacina en 36 episodios (38%), meropenem con colistina en 13 (13.8%), meropenem, colistina y amikacina en 6 (6.3%) y meropenem, colistina y tigeciclina en 3 episodios (2.1 %).

En 4 episodios los pacientes recibieron tratamiento combinado con ceftazidima-avibactam por uso compasivo. De los 4 pacientes, 2 de ellos recibieron triple terapia, el primer paciente con ceftazidima-avibactam, tigeciclina y amikacina y el segundo con ceftazidima-avibactam, meropenem y colistina. Los otros 2 pacientes,

recibieron tratamiento con doble terapia con colistina y ceftazidima-avibactam y amikacina y ceftazidima-avibactam respectivamente.

Pautas de tratamiento adecuado	Total		Muerte entre 2-30 días			
			NO		SI	
	N	%	N	%	N	%
Carbapenémico en combinación	68	72.3	52	73.2	16	69.6
Amikacina en combinación	11	11.7	9	12.7	2	8.7
Colistina en combinación	12	12.8	7	9.9	5	21.7
Tigeciclina en combinación	2	2.1	2	2.8	0	0
Otros	1	1.1	1	1.4	0	0
Total	94	100	71	100	23	100

Tabla 11. Combinación de tratamiento adecuado en relación a la mortalidad entre 2-30 días

Para valorar si las cepas más resistentes eran más letales, se estudió la relación de la resistencia antibiótica con la mortalidad a los 30 días. Los aislamientos analizados en este grupo de estudio fueron muy sensibles a meropenem (CMI \leq 8mg/L) (80.2%) y a imipenem (CMI \leq 8 mg/L) (85.7%). Analizando los carbapenémicos con la mortalidad a los 30 días, se pudo evidenciar que la presencia de meropenem sensible en el antibiograma (CMI \leq 8 mg/L) favoreció la supervivencia de los pacientes (73.9% vs 26%). Lo mismo ocurrió con respecto a la supervivencia con amikacina (74% vs 25%) y colistina (75% vs 25%). La supervivencia también fue más elevada con aislamientos sensibles a tigeciclina (80.2% vs 19.7%).

3.3. Análisis multivariante

Se realizó primero el análisis univariante de regresión de Cox con la muestra de 112 pacientes y los resultados fueron parecidos a los del análisis con los 141 pacientes de la muestra inicial.

En el análisis multivariante de regresión de Cox, se encontró que el tratamiento apropiado en las primeras 72 horas fue un factor protector estadísticamente significativo con respecto a la mortalidad a los 30 días (HR 0.32; IC 95% 0.13-0.80 $p=$ 0.015) (tabla 12).

La presencia de carbapenémicos en el tratamiento apropiado también fue un factor protector, pero no alcanzó significación estadística (HR 0.46; IC 95% 0.21-1.01 $p=0.053$).

VARIABLES	Análisis Multivariante OR (IC 95%)	p
Categoría SIRS:		
Sepsis vs no sepsis	1.08 (0.26-4.52)	0.919
Sepsis grave vs no sepsis	1.48 (0.35-6.23)	0.593
Shock séptico vs no sepsis	6.16 (1.74-21.74)	0.005
Tratamiento apropiado < 72h	0.32 (0.13-0.89)	0.015
Carbapenémico en tratamiento apropiado	0.46 (0.21-1.01)	0.053

Tabla 12. Análisis multivariante de los factores de riesgo en relación a la mortalidad a los 30 días (N=112)

En el análisis de curvas de supervivencia de Kaplan Meier, se encontró relación estadística entre la supervivencia y el tratamiento apropiado:

-La probabilidad de supervivencia a los 30 días fue mayor en los pacientes que recibieron tratamiento apropiado (77% (IC 95%; 0.69-0.85) vs 29% (IC 95%; 0.00-0.62)), (figura 12).

-Los pacientes que recibieron un carbapenémico como tratamiento apropiado presentaron una probabilidad de supervivencia a los 30 días de 83% (IC 95%; 0.74-0.92) vs 62% (IC 95%; 0.48-0.76) de los que no lo recibieron (figura 13).

-La probabilidad de supervivencia a los 30 días fue mayor en los pacientes que recibieron tratamiento apropiado en las primeras 72 horas que en los no lo recibieron (78% (IC 95%; 0.70-0.87) vs 47% (IC 95%; 0.21-0.72)) (figura 14).

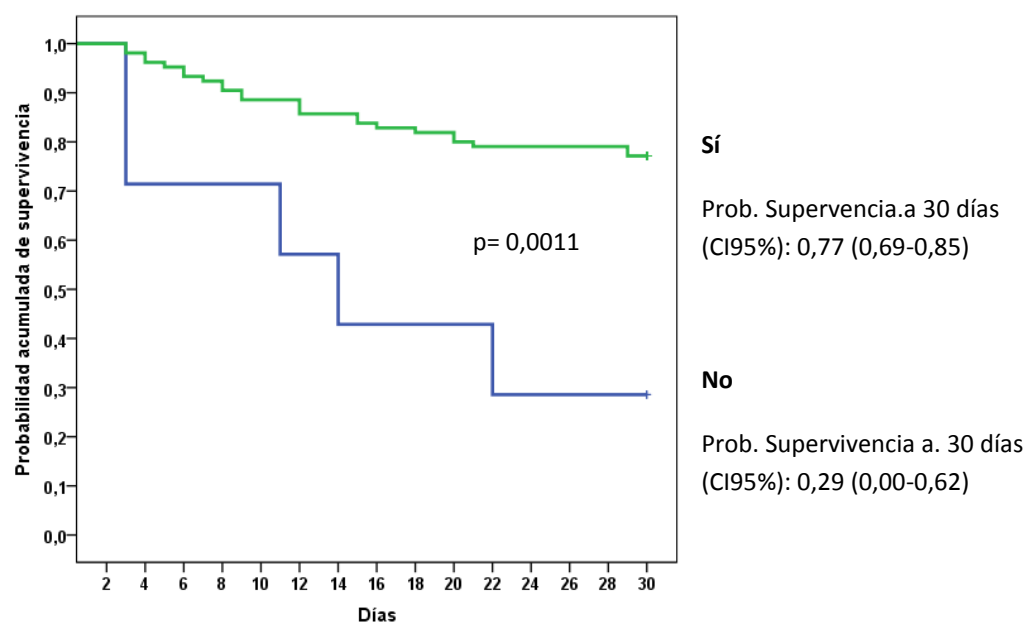


Figura 12.Tratamiento apropiado en relación a la supervivencia a 30 días.

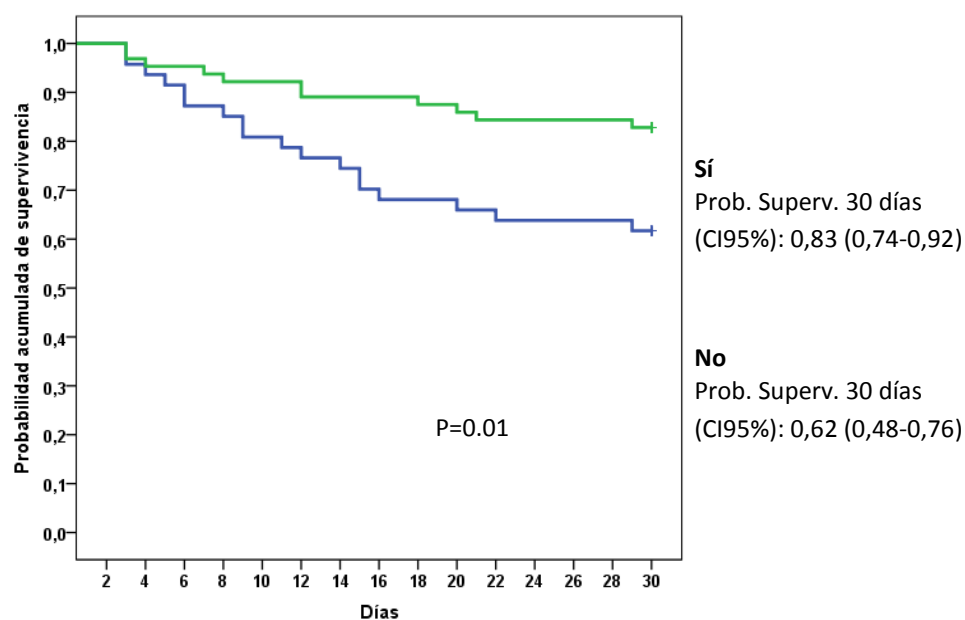


Figura 13.Tratamiento apropiado con un carbapenémico en relación a la supervivencia a 30 días.

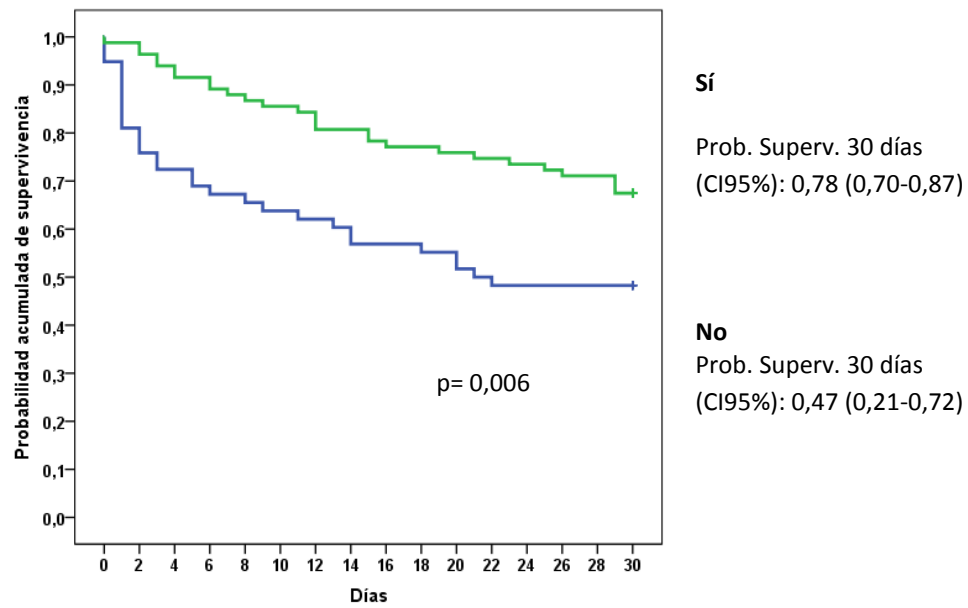


Figura 14. Tratamiento apropiado en menos de 72 horas en relación a la supervivencia a 30 días.

DISCUSIÓN

Esta serie es la que incluye hasta la fecha el mayor número de episodios de bacteriemias por EPC OXA-48, en total 141. La mayoría de los estudios publicados han incluido EPC del tipo KPC o tipo VIM, con escasa representación de EPC-OXA-48 (93,100). Por este motivo, el presente trabajo puede contribuir significativamente a profundizar en el conocimiento de las características de las infecciones graves por EPC-OXA-48.

1. Características clínico epidemiológicas de pacientes con bacteriemia por EPC-OXA-48.

La población de pacientes incluida en este trabajo, fueron pacientes consecutivos identificados en el Hospital Universitario La Paz durante más de 5 años. Sus características demográficas correspondieron con una población en general anciana, con una mediana de edad de 70 años (58-79 RIQ) y mayoritariamente de género masculino (66.4%), algo que también ocurre en otras series publicadas (94,96,142). Sin poder ofrecer una explicación clara del predominio de varones sobre mujeres; este podría tener que ver con que los hombres tenían una mayor comorbilidad que las mujeres y por este motivo serían más vulnerables a padecer con mayor frecuencia infecciones por EPC (143).

El origen de la infección fue fundamentalmente nosocomial, en consonancia con lo observado en otras series (97). Las bacteriemias nosocomiales frecuentemente ocurrieron en pacientes con una hospitalización muy prolongada previa al inicio de la bacteriemia (media 28 días, DT 44.3). Algo similar a lo descrito en otras series (20-23 días), y que no resulta difícil de entender dado el papel de la duración de la hospitalización como factor de riesgo no sólo de adquisición de EPC sino de infección en general (44,91,108).

En cuanto a la ubicación de los pacientes en el momento de la bacteriemia en los casos de inicio hospitalario, se observó que casi 2/3 (63%) estaban ingresados en servicios y/o unidades médicas. Mientras que en muchas otras series la proporción de pacientes ingresados en servicios y unidades de cuidados intensivos supera el 40%, en el caso de esta serie tan sólo ocurrió en el 16% de los pacientes (96,108).

Probablemente esto refleje la epidemiología de las infecciones por EPC-OXA-48 en el HULP que podría describirse como una alodemia dispersa a lo largo del hospital.

No obstante es necesario resaltar que el 22% de las bacteriemias tuvieron un inicio comunitario, aunque la totalidad estuvo relacionada con la asistencia sanitaria, siendo la hospitalización superior a 48 horas (61%) en los tres meses previos al episodio de bacteriemia el tipo de contacto con la asistencia sanitaria más frecuentemente observado. Nuestro grupo, ha publicado en un estudio previo (84) las características clínicas y epidemiológicas de las infecciones por EPC de inicio comunitario en el HULP, que supusieron algo más del 20% de todas las infecciones por EPC-OXA-48. De estas, las bacteriemias representaron prácticamente el 12% del total. Cuando se analizaron las infecciones de inicio comunitario utilizando los criterios clásicamente aceptados de Friedman (144), solo el 57% de ellas estuvieron asociadas a los cuidados sanitarios.

Los pacientes con bacteriemia por EPC-OXA-48 tenían una comorbilidad elevada, con una mediana de 4 (2-6 RIQ) en el índice de comorbilidad de Charlson, de una manera similar a lo observado en otras series estudiadas (36,86,101). El índice de gravedad de McCabe, que otros autores (Daikos *et al.*) han relacionado con aumento de la mortalidad, estaba elevado ya que en prácticamente todos los episodios (93.6%) de nuestra serie los pacientes presentaron comorbilidad importante (67.4% potencialmente mortal y 26.2% rápidamente mortal) (87,98).

De entre las enfermedades de base de los pacientes con bacteriemias por EPC-OXA-48 merece la pena destacar el antecedente de neoplasia ya que el 31% eran pacientes oncológicos y el 17% presentaban comorbilidad hematológica, en la misma línea que otros estudios como el de Saltlin *et al.*, en el que prácticamente la mitad (48%) de los pacientes con infecciones por EPC eran oncológicos (100). La diabetes (29.7%) y la insuficiencia renal moderada o grave (28.3%) estuvieron también presentes en una proporción significativa de pacientes. Por el contrario, solo encontramos 3 pacientes receptores de trasplante de órgano sólido. Probablemente, por las características del centro ya que el trasplante renal es el único que se realiza en el hospital.

Las fuentes o focos de infección más frecuentes observados entre los pacientes con bacteriemias por EPC-OXA-48 fueron abdominal (24%), urinario (22%) y neumonía (17%). Hubo 11.3% bacteriemias donde no se identificó foco y se consideraron primarias. En las distintas series de pacientes con bacteriemias por EPC-OXA-48, la frecuencia de los focos de la bacteriemia varía de forma significativamente en función del tipo de población incluida (p. ej. proporción de pacientes críticos o de pacientes quirúrgicos). Esta está condicionada por la epidemiología de las EPC en el centro, así como del tipo de hospital. En general, los dos focos más frecuentes observados en la literatura sobre bacteriemias por EPC son el urinario (92,94) y el abdominal (99,100).

Los pacientes con bacteriemias por EPC-OXA-48 presentaban una gravedad moderada/alta con una mediana del índice de Pitt de 2 (RIQ 0-4), identificándose shock séptico en el 27% de los pacientes frente al 18.6%, 19%, y 42% en las series de Tumbarello, Daikos, y Nguyen, respectivamente (95,98,108).

En casi la mitad de los episodios los pacientes portaban dispositivos urinarios en el momento de la bacteriemia. En aquellos estudios donde esta variable está recogida, la frecuencia de dispositivos urinarios oscila entre 47%-84%, dependiendo de las características de la población incluida (p. ej. paciente crítico) (92,108,145). Teniendo en cuenta que ser portador de una sonda vesical es un factor de riesgo importante para la colonización por EPC, como ya han descrito otros autores, la optimización del uso de estos dispositivos podría ser una de las actividades a realizar, no sólo para prevenir infecciones clínicas sino para prevenir la colonización por estos microorganismos (90,94,146,147).

Debido a la elevada representación de pacientes oncológicos y hematológicos en la serie, un porcentaje importante de los pacientes incluidos (21.9%) eran portadores de catéteres venosos centrales permanentes. El 39% de los episodios tenía un dispositivo endovascular central no permanente en el momento de la bacteriemia, que se debió a varios factores: a la gravedad de la bacteriemia, ya que el 53% de los pacientes presentaron sepsis grave o shock séptico y a cirugías previas. Este fenómeno fue muy frecuente en otros estudios de bacteriemias (86,145).

La mitad de los episodios (50.4%), ocurrieron en pacientes que presentaban colonización rectal por EPC-OXA-48 antes de la bacteriemia. Aunque esta cifra pueda parecer elevada, seguramente infraestima la realidad, dado que la búsqueda exhaustiva de portadores rectales en el Hospital La Paz se inició a partir de julio del 2013. La mediana de días desde la colonización hasta la bacteriemia fue de 23 (RIQ 7-68), lo que apoya el hecho de que la hospitalización sea inicialmente un factor de riesgo de colonización por EPC-OXA-48 y posteriormente lo sea de infección, fundamentalmente en pacientes colonizados por estos microorganismos.

El uso de antibióticos es otro factor de riesgo conocido para colonización e infección por EPC. En un estudio realizado en un hospital español, en el que analizaron los factores de riesgo asociados a la colonización por EPC-OXA-48 los principales fueron la estancia hospitalaria prolongada y el uso de antibióticos (148). Zarakolu *et al.* realizaron un estudio sobre factores de riesgo sobre EPC-OXA-48, revelando que el único factor de riesgo encontrado en su serie fue la utilización de un carbapenémico (149). En nuestro estudio, el uso de antibióticos en los 3 meses previos a la bacteriemia fue del 92.2%, un porcentaje similar al encontrado en otros trabajos (86%-97%) (86,108,145,150).

2. Características microbiológicas de las EPC-OXA-48 identificadas en pacientes con bacteriemia

La bacteria más predominante fue *K. pneumoniae* en un 90% de los episodios, seguida por *E. coli* en un 5% de los casos. Hubo un 8.5% de bacteriemias polimicrobianas y el 90% de los microorganismos producían además BLEE.

El imipenem fue el antibiótico carbapenémico al que fueron sensibles un mayor porcentaje de aislados, siendo este el que presentó mayor proporción de aislados con CMI ≤ 8 mg/L. Únicamente el 21.6% de nuestras cepas fueron resistentes a meropenem (CMI >8 mg/L) mientras que el 17.2% lo fueron a imipenem (CMI >8 mg/L). A pesar de ello, el meropenem fue el antibiótico más utilizado. Aparentemente, las CMIs a carbapenémicos se mantuvieron estables durante el período del estudio, no observándose una elevación de las CMIs a lo largo del tiempo (*MIC creep*).

La mayoría de los aislamientos de *E. coli*, todos los de *S. marcescens*, de *E. aerogenes* y de *P. mirabilis*, no asociaron producción de BLEE. Estas cepas fueron por tanto, sensibles a cefalosporinas de amplio espectro. En estos casos se podría considerar el uso de ceftazidima ya que, aunque no hay datos clínicos, en modelos animales ha demostrado ser el antibiótico con mayor actividad frente a cepas productoras de carbapenemasa OXA-48 (151,152).

La amikacina fue el antibiótico no carbapenémico más activo frente a todos los aislados productores de carbapenemasa OXA-48 con una tasa de sensibilidad del 92.2%, con independencia de la especie bacteriana, seguido de colistina, tigeciclina y fosfomicina. En un estudio realizado en Turquía en el que se detectaron 270 aislamientos de EPC-OXA-48 y un solo de EPC-IMP, todos ellos presentaron una elevada sensibilidad a carbapenémicos con la excepción de ertapenem. El 100%, el 94%, y el 93.7% de los aislamientos fueron sensibles a amikacina, colistina, y fosfomicina, respectivamente (149). Dichos resultados fueron similares a los descritos en nuestra serie.

En el análisis de los clones de las cepas de *K. pneumoniae* OXA-48, se encontró la presencia de 2 clones mayoritarios: el clon ST11 y el clon ST405 en el 47% y el 30% de los casos, respectivamente. El resto de los clones estuvieron presentes en menos del 20% de los casos. En el brote descrito en el HULP, se observó cómo el secuenciotipo ST11 desplazó gradualmente al ST405, convirtiéndose en el más frecuente. Este clon pudo proceder de otro hospital o pudo estar pre-existente en nuestro centro, ya que se trata de un clon de amplia distribución, previamente descrito en numerosos hospitales y que ha estado también implicado en la diseminación de otras carbapenemasas (NDM-1, KPC-2 y VIM) (153).

3. Mortalidad de los pacientes con bacteriemia por EPC-OXA-48

El análisis de la mortalidad de los pacientes con bacteriemia por EPC-OXA-48 se ha realizado desde distintas perspectivas, descriptiva de la mortalidad cruda y analítica para identificar los factores asociados a una mayor mortalidad, especialmente los relacionados con el tratamiento antibiótico.

Para analizar los factores que potencialmente influyen en la mortalidad se han utilizado dos poblaciones. Para la identificación de factores relacionados con mortalidad se utilizó toda la población (141 episodios). Sin embargo, para el análisis de factores relacionados con el tratamiento antibiótico se seleccionaron 112 pacientes tras excluir aquellos en los que el resultado (mortalidad o supervivencia) difícilmente pudo ser atribuible al propio tratamiento (pacientes que fallecieron en las primeras 48 horas, en los que se limitó el esfuerzo terapéutico y las muertes no relacionadas con la bacteriemia).

3.1. Mortalidad cruda en pacientes con bacteriemia por EPC-OXA-48

En el total de los 141 episodios identificados, la mortalidad cruda fue del 12,1% a las 48 horas, del 24.8% a los 14 días y del 40.4% a los 30 días. Esta elevada mortalidad se encuentra dentro del rango de lo observado en la literatura en pacientes con bacteriemias por EPC, que oscila entre el 20 y el 70%, debiéndose este amplio margen a la gran heterogenicidad de las poblaciones estudiadas (44,86,91,92,94,95,97,134,154–156). Sólo hemos identificado 2 estudios que aportaran cifras sobre la mortalidad de pacientes con bacteriemias por EPC-OXA-48; situándose la mortalidad cruda a los 30 días en el 50% en ambos trabajos (101,134). Sin embargo, en otras series de bacteriemias por EPC, en su mayoría KPC, la mortalidad a los 30 días fue de aproximadamente el 40% al igual que en nuestro estudio (98,99). En la subpoblación seleccionada para evaluar el impacto del tratamiento antibiótico en la mortalidad (excluyendo aquellos pacientes que fallecieron en menos de 48 horas, las muertes no relacionadas y en los que se decidió limitación del esfuerzo terapéutico) la mortalidad se redujo al 25.9% (29/112), cifra para la que no disponemos de referencias clave con las que poder establecer comparaciones.

En cuanto a la evolución de la mortalidad durante el periodo estudiado, al comparar la mortalidad cruda de dos intervalos de tiempo (2010-2012 y 2013-2105), observamos una tendencia a la disminución en el segundo de ellos. Asimismo un análisis anual pormenorizado muestra una reducción muy importante entre los dos primeros años (2010-2011) de estudio y los años siguientes. Esto podría deberse, por

un lado, al aprendizaje por parte de los equipos médicos de las mejores opciones terapéuticas para estos pacientes, así como a la mejora del diagnóstico microbiológico, tanto por la disminución en el tiempo de identificación y sensibilidad del microorganismo como por la instauración general de un programa de cribado que permitió anticipar aquellos pacientes con sepsis que tenían una mayor probabilidad de estar producidas por EPC-OXA-48 y por tanto, propiciar tratamientos antimicrobianos apropiados. También pudo haber cambiado el perfil de la población a lo largo del período del estudio.

3.2. Mortalidad en pacientes con comorbilidad hematológica

Los pacientes hematológicos habitualmente presentan una elevada inmunosupresión y con frecuencia tienen alteraciones de las mucosas lo que les hace especialmente susceptibles a la colonización e infección por diferentes microorganismos, entre otros las EPC, fundamentalmente por translocación desde el tubo digestivo. Por este motivo se ha considerado de interés analizar a esta población por separado.

En una serie de bacteriemias por EPC, en el que se incluyeron 17 pacientes con comorbilidad hematológica, la mortalidad hospitalaria fue del 56%. La media hasta recibir tratamiento apropiado fue de 55 horas desde la obtención del hemocultivo pero solo el 58.8% de estos pacientes recibieron un fármaco activo (157). En un estudio más reciente de bacteriemias en pacientes neutropénicos con comorbilidad hematológica, la mortalidad a los 14 días fue de 50%, 38% y 33%, según los pacientes recibieran uno, dos o tres fármacos activos. El shock séptico, la neutropenia mantenida y el tratamiento con un único antibiótico activo fueron factores independientes para la mortalidad (158).

En esta serie identificamos 24 episodios correspondientes a 22 pacientes hematológicos. En el 62.5% de los casos los pacientes estaban neutropénicos en el momento del episodio. El 91.6% de los pacientes recibieron tratamiento apropiado, y además con precocidad, dado que la mediana de días hasta el tratamiento apropiado y adecuado fue de 0 (0-1 Rango) y 1 (0-2 Rango) días respectivamente. Es probable que este hecho explique, al menos parcialmente que la mortalidad a los 30 días observada en estos pacientes (40%) no sea más elevada que en el resto. Otros

autores comunicaron una mortalidad similar en pacientes hematológicos a la observada en nuestra serie (159). Probablemente, uno de los motivos para encontrar menor mortalidad, pudo deberse a la rapidez con que se instauró el tratamiento apropiado, como ya se ha demostrado previamente en estos pacientes (160).

Por todo lo anterior es importante que, en pacientes hematológicos con neutropenia, que estén colonizados por EPC o que hayan presentado una infección por estos microorganismos, el tratamiento empírico de la neutropenia febril y de otras infecciones graves contenga antibióticos con alta probabilidad de tener actividad frente a EPC.

3.3. Factores asociados a mortalidad en los pacientes con bacteriemia por EPC-OXA-48

De entre todos los factores estudiados los siguientes se asociaron a un aumento de mortalidad a los 30 días:

- Gravedad de la infección (sepsis grave y shock séptico)
- Comorbilidad (Índice de Charlson)
- Inicio hospitalario de la infección (bacteriemias nosocomiales)

3.3.1. Gravedad de la infección (sepsis grave y shock séptico)

La presencia de shock séptico y de sepsis grave se asociaron de forma independiente a un aumento del riesgo de mortalidad a los 30 días en pacientes con bacteriemias por EPC-OXA-48; (HR 6.26; IC 95% 2.31-16.95 $p < 0.001$) y (HR 3.74; IC 95% 1.31-10.71 $p = 0.014$) respectivamente.

El shock séptico, se describió previamente en otros estudio de bacteriemias como factor independiente de la mortalidad por EPC (91,96,98,108) así como en otros trabajos realizados en unidades de cuidados intensivos (161).

Otros estudios han relacionado el shock séptico con la mortalidad, en función del tratamiento combinado frente a la monoterapia. En el estudio de Daikos *et al.* en 2014, los pacientes que presentaron shock séptico tuvieron mayor mortalidad a los

28 días si habían recibido tratamiento con monoterapia (80%) vs 40% si recibieron tratamiento combinado. Tumbarello *et al.* en 2015 también relacionaron la mortalidad a los 14 días con el tratamiento combinado o monoterapia con el shock séptico. Asimismo, la mortalidad fue apreciablemente mayor en los pacientes que recibieron tratamiento con un fármaco (81.8%) frente a los que recibieron tratamiento combinado (44.8%), aunque esto último no tuvo significación estadística.

En el estudio de Gutierrez *et al.* se define la sepsis grave o shock séptico como una variable independiente con la puntuación más elevada que proponen estos autores en la escala para predecir la mortalidad en pacientes con bacteriemias por EPC (142).

Por tanto, la sepsis grave y el shock séptico son factores de riesgo para la mortalidad en los pacientes con bacteriemia por EPC-OXA-48. Al igual que en otras series con otros tipos de EPC, la gravedad de la infección en estos pacientes supone un aumento de mortalidad ya que muchas veces no logramos actuar con precisión y celeridad en la elección del régimen antibiótico adecuado.

3.3.2. Comorbilidad (Índice de Charlson)

El índice de comorbilidad de Charlson elevado fue un factor independiente de mortalidad a los 30 días (HR 1.13; IC 95%1.02-1.24 $p= 0.014$). Algo ya constatado en otras series de bacteriemias por EPC (44,86).

En nuestro estudio, la mediana del índice de comorbilidad de Charlson fue muy elevada 4 (2-6 RIQ). Hubo un importante número de pacientes oncológicos, y una gran parte presentó comorbilidad hematológica. La diabetes y la insuficiencia renal también fueron patologías frecuentes. Estos datos ponen de manifiesto la gran proporción de pacientes que padecen enfermedades graves en el momento de la bacteriemia, con mayor vulnerabilidad y por tanto mayor tendencia a presentar mayor mortalidad.

En un estudio reciente, se incluyó un Índice de Charlson ≥ 2 como una variable dentro de un “score”, para predecir la mortalidad a los 14 días en pacientes con bacteriemias por EPC (142). En definitiva, la comorbilidad fue un factor de riesgo

importante que influyó en la mortalidad de las infecciones por EPC-XA-48 y se mantuvo constante a lo largo de todo el periodo de estudio.

Finalmente, conviene destacar la demencia como factor independiente de mortalidad a los 30 días (HR 2.44; IC 95%1.21-4.93 $p= 0.013$). No hemos encontrado en la literatura datos que avalen este hecho, aunque si se han comunicado asociaciones con mortalidad en otras infecciones, sobre todo en pacientes de elevada edad (162,163).

3.3.3. Inicio hospitalario de la infección (bacteriemias nosocomiales)

El inicio de la infección en el hospital o bacteriemia por EPC-OXA 48 de origen nosocomial se consideró un factor independiente de mortalidad a los 30 días (HR 3.31; IC 95% 1.29-8.48 $p= 0.013$). El 78% de los pacientes presentaron infección de origen nosocomial, como en la mayoría de las otras series por EPC. Sin embargo, debemos prestar atención a las infecciones de origen comunitario, sobre todo las relacionadas con la asistencia sanitaria, ya que están aumentando cada vez más, como ocurrió con las infecciones por BLEE (84,98) .

No hemos podido confirmar en otros estudios el origen nosocomial de las bacteriemias por EPC como factor independiente de mortalidad. Sin embargo varios elementos se relacionaron con el riesgo de colonización o infección por EPC en relación a la hospitalización, como la movilidad entre distintos servicios del hospital, el ingreso en unidades de cuidados intensivos, la estancia en diferentes hospitales, e incluso compartir habitación con pacientes colonizados (90,164–167).

Creemos que la elevada estancia hospitalaria de nuestra serie obedece a que la mayoría de estos pacientes tuvieron alguna complicación durante su ingreso hospitalario que unido a su elevada comorbilidad hizo que presentaran mayor vulnerabilidad a las infecciones por EPC y por tanto mayor mortalidad asociada.

3.4. Impacto del tratamiento antimicrobiano en la mortalidad de los pacientes con bacteriemia por EPC-OXA-48.

En diferentes trabajos se ha relacionado la resistencia a antibióticos con la mortalidad, sobre todo con los carbapenémicos y con la colistina. Daikos *et al*,

encontraron que una resistencia a carbapenémicos con CMI > 4 mg/L, se asoció con la mortalidad a los 14 días en el análisis de bacteriemias por EPC-VIM. (87). Tumbarello *et al.* también relacionaron la resistencia a colistina con la mortalidad a los 14 días (108). En nuestra serie no se logró confirmar la relación entre la resistencia a antibióticos y la mortalidad, ya que las CMIs a carbapenémicos estuvieron conservadas, (exceptuando el ertapenem) y la resistencia a colistina no fue muy elevada, a diferencia de otros trabajos.

Amikacina fue el antibiótico que mostró mayor actividad *in vitro* en nuestras cepas algo que nos diferenció en cuanto a los tratamientos descritos para este tipo de infecciones por EPC en la literatura. En la mayoría de los casos publicados, el aminoglucósido más utilizado fue gentamicina pero en nuestra serie la mayoría de los aislamientos fueron resistentes (124).

3.4.1. Tratamiento apropiado

La instauración de un tratamiento apropiado en menos de 72 horas (al menos un antibiótico activo) fue un factor independiente para la supervivencia a los 30 días en los pacientes que presentaron bacteriemia por EPC-OXA-48. En el análisis de curvas de supervivencia de Kaplan Meier la probabilidad de supervivencia a los 30 días fue mayor en los pacientes que recibieron tratamiento apropiado en las primeras 72 horas que en los no lo recibieron.

El tratamiento apropiado ya se ha descrito previamente en la literatura como un factor independiente de supervivencia en los pacientes con bacteriemias por EPC (en su mayoría EPC-KPC). En el estudio de Zarkotou *et al.* de 58 bacteriemias por EPC-KPC, el tratamiento apropiado al menos con un fármaco activo supuso un factor de protección independiente de mortalidad durante el ingreso hospitalario. Asimismo no se encontró asociación estadística entre el tratamiento apropiado iniciado en menos de 72 horas con la mortalidad (91). Al contrario que en nuestro estudio, el tratamiento apropiado, fue un factor independiente de mortalidad en el estudio de Daikos *et al.* , mientras que la terapia combinada se asoció con una disminución de la misma (98).

Recientemente, se ha publicado un estudio de bacteriemias por EPC (KPC; OXA-48 y VIM) en el que se confirma que el tratamiento apropiado se asocia a menor mortalidad que el tratamiento inapropiado y que el inicio del tratamiento apropiado en los primeros 5 días tras la bacteriemia se asocia a mayor supervivencia (168).

En nuestra serie, pudimos observar que el tratamiento apropiado iniciado en menos de 72 horas, fue un factor protector para la supervivencia a 30 días. Esto ya fue reflejado por otros autores (96). Sin embargo en otras series en las que se pudo intuir la asociación de esta variable con la mortalidad, no se consiguió encontrar significación estadística (91,97,169).

Por tanto, la instauración precoz del tratamiento antibiótico al menos con un fármaco activo, fue un factor protector para la mortalidad en nuestra serie, lo que demuestra la importancia de reconocer la bacteriemia por EPC-OXA-48 en el menor tiempo posible para la decidir el mejor tratamiento antibiótico. Esto refleja la necesidad de un verdadero trabajo en equipo, conseguido en nuestro hospital entre el servicio de microbiología y la unidad de Infecciosas. El tratamiento antibiótico apropiado es uno de los factores que más puede influir en la disminución de la mortalidad en las infecciones por EPC debido a que puede cambiar el curso de la infección, sin embargo en otros factores como la comorbilidad o la gravedad de la infección es más difícil intervenir.

La presencia de carbapenémicos en el tratamiento apropiado fue un factor protector para la mortalidad a los 30 días, que casi alcanzó significación estadística (HR 0.46; IC 95% 0.21-1.01 $p= 0.053$). Sin embargo en las curvas de supervivencia acumulada de Kaplan Meier los pacientes que recibieron tratamiento antibiótico apropiado con un carbapenémico tuvieron una probabilidad de supervivencia a los 30 días de 83% (IC 95%; 0.74-0.92) frente a 62% (IC 95%; 0.48-0.76) que no lo recibieron.

De los 105 pacientes con tratamiento apropiado, el 61 % recibieron tratamiento con un carbapenémico y el 29.5% de los mismos fueron tratados adicionalmente con otro antibiótico. En nuestro estudio, la mayoría de los aislamientos presentaron CMIs a carbapenémicos ≤ 8 mg/L por lo que el tratamiento con un carbapenémico fue activo

en una proporción elevada de pacientes, circunstancia que no se ha descrito en otros estudios realizados donde la mayoría los aislamientos fueron EPC-KPC.

3.4.2. Tratamiento adecuado

El 83.9% de los pacientes recibieron tratamiento adecuado (al menos 2 fármacos activos), y la mediana desde la bacteriemia hasta este tratamiento fue de 2 días (1-3 RIQ). Los pacientes que recibieron tratamiento adecuado presentaron una mayor supervivencia a los 30 días, que los que no lo recibieron (85.5% vs 14.4%). Los pacientes que tuvieron un carbapenémico en el régimen de tratamiento, presentaron mayor supervivencia (62.5%) que los que no lo recibieron (22.8%).

El tratamiento adecuado más pautado en nuestra serie fue el meropenem a doble dosis (2gr cada 8 horas) con amikacina en 36 episodios. Esta combinación fue la que más se utilizó desde el conocimiento de la bacteriemia por EPC-OXA-48 hasta el resultado del antibiograma, que ocurría siempre entre 6-12 horas. Tras el antibiograma el tratamiento se optimizó, en función de las CMI a carbapenémicos, a la sensibilidad de las otras opciones terapéuticas y al foco de la bacteriemia.

En nuestra serie, el tratamiento adecuado con 3 fármacos activos fue indicado en función de la gravedad de la infección, las elevadas CMI de los carbapenémicos y las escasas opciones terapéuticas. Hubo además, 4 pacientes que recibieron tratamiento con ceftazidima-avibactam junto a uno o 2 antibióticos activos, debido a la elevada resistencia que presentaron los aislados por EPC-OXA-48 y a los efectos secundarios de los antibióticos que recibieron previamente estos pacientes. Ceftazidima-avibactam se está posicionando como una alternativa terapéutica prometedora en las infecciones por EPC-KPC y EPC-OXA-48 (125,170).

En general, la asociación entre el tratamiento combinado con una mayor supervivencia es controvertido. Mientras que algunos autores encuentran relación con la disminución de la mortalidad (96–98,134), otros estudios más recientes no han demostrado esta asociación (99).

La combinación de un carbapenémico cuando su CMI ≤ 8 mg/L con otro antibiótico, ha sido otro de los temas que más se ha debatido en el tratamiento de las infecciones

por EPC aunque la evidencia científica es escasa. En el estudio de Tumbarello *et al* del 2012, se demostró como factor independiente para la supervivencia a los 30 días el tratamiento combinado con meropenem, tigeciclina y colistina. La mortalidad aumentaba a medida que aumentaba la CMI a meropenem (96). Daikos *et al.*, encontraron menor mortalidad cuando la terapia combinada contenía un carbapenémico que cuando no lo presentaba (19.3% vs 30.6%). La mortalidad fue menor si el carbapenémico presentaba CMI ≤ 8 mg/L (19.3%) que con CMI > 8 mg/L (35.5%) (98).

En el estudio de Qureshi *et al.*, los pacientes que recibieron tratamiento con colistina/polimixina B o tigeciclina en monoterapia presentaron mayor mortalidad (66.7%) que los pacientes tratados con colistina/polimixina B o tigeciclina combinado con carbapenémico (12.5%) (97).

Un estudio muy reciente afirma que el tratamiento con monoterapia puede ser eficaz en bacteriemias no graves, cuando la puntuación del “score “para predecir la mortalidad a los 30 días en bacteriemias por EPC es baja (0-7). Por el contrario, si la puntuación es elevada (8-15), el tratamiento debería realizarse con dos fármacos activos (168).

Nosotros no logramos confirmar la asociación significativa entre el tratamiento combinado y la supervivencia a los 30 días, a pesar de que la gran mayoría de nuestros pacientes recibió tratamiento adecuado y este hecho se relacionó con una mayor supervivencia.

El impacto del tratamiento en la mortalidad en las infecciones por EPC, aun no esta aclarado debido a los factores de riesgo que influyen en estos pacientes como la elevada comorbilidad, el foco y la gravedad de la infección. La instauración rápida del tratamiento apropiado puede contribuir al aumento de la supervivencia en los pacientes que presentan bacteriemia por EPC-OXA-48.

3.4.3. Limitaciones del estudio

Las principales limitaciones procedieron del diseño del estudio, observacional y retrospectivo, con las dificultades que ello conlleva:

- Dificultad para identificar y controlar todos los potenciales factores de confusión existentes.
- Dificultad para evaluar el impacto del tratamiento antimicrobiano en la mortalidad debido al gran número de antibióticos utilizados en el conjunto de pacientes y su frecuente utilización en combinación, lo que elevó significativamente el número de combinaciones posibles a evaluar y los cambios de tratamiento “intrapaciente” observados.
- Dificultad del investigador para el registro y comprobación de determinadas variables del estudio.

El tamaño muestral fue otra limitación importante sobre todo cuando se analizó la influencia del tratamiento antibiótico en la mortalidad a los 30 días ya que pudo restringir la potencia estadística.

Otra característica importante que pudo introducir factores de confusión en la evaluación de la eficacia del tratamiento y la mortalidad, estuvo relacionada con la inclusión de las bacteriemias polimicrobianas.

Por último en nuestro país y en nuestro entorno hospitalario existe una gran prevalencia de colonización e infección por EPC-OXA-48, pero los datos derivados de los estudios unicéntricos presentan dificultades para ser extrapolados a otros centros.

CONCLUSIONES

1. La mayor parte de los pacientes con bacteriemia por EPC-OXA-48, tenían una edad avanzada y una elevada comorbilidad.
2. La mayoría de las bacteriemias por EPC-OXA-48 fueron nosocomiales, ocurriendo en pacientes con una estancia hospitalaria prolongada, previa a la bacteriemia.
3. La especie más frecuentemente identificada en las bacteriemias EPC-OXA-48 fue *Klebsiella pneumoniae*, destacando como secuenciotipos principales, el ST405 Y ST11.
4. El antibiótico que presentó mayor actividad *in vitro* frente a las EPC-OXA-48 con mayor frecuencia fue amikacina. Imipenem y meropenem presentaron CMI's menores o iguales a 8 mg/L en la mayoría de los aislados, siendo una opción la combinación con otro antibiótico activo en el tratamiento de las bacteriemias por EPC-OXA-48.
5. La mortalidad cruda a los 30 días fue del 40.3%, a los 14 días fue el 24.8% y a las 48 horas el 12.1%. La mortalidad modificada a los 30 días fue del 25.9%. Durante el periodo de estudio (2010-2015) la mortalidad cruda se mantuvo constante en torno al 40% salvo el primer año en el que fue claramente superior (53.85%).
6. Los principales factores de riesgo independientes de mortalidad cruda a los 30 días en los pacientes con bacteriemia por EPC-OXA-48 fueron la sepsis grave, el shock séptico, Índice de Comorbilidad de Charlson elevado, demencia e inicio de la infección en el hospital (infección nosocomial) en el momento de la bacteriemia.
7. La utilización de tratamiento antimicrobiano apropiado (al menos un fármaco activo) en las primeras 72 horas, fue un factor protector estadísticamente significativo para la mortalidad a los 30 días en pacientes que presentaron bacteriemia por EPC-OXA-48.
8. Los pacientes que recibieron tratamiento apropiado con un carbapenémico, presentaron mayor supervivencia en comparación con los que no fueron tratados con un carbapenémico, aunque esta diferencia no alcanzó significación estadística en el análisis multivariante ($p = 0.053$).

9. El tiempo hasta la instauración del tratamiento apropiado y adecuado en estos pacientes fue muy corto (mediana de 1 y 2 días respectivamente).
10. La colonización rectal por EPC-OXA-48 en el momento de la bacteriemia no se asoció significativamente con una mayor mortalidad a los 30 días a pesar de estar presente en el 50.4% de los episodios.
11. Las bacteriemias por EPC OXA-48 en pacientes hematológicos tienen una elevada mortalidad, pero ésta no es aparentemente superior a la observada en el conjunto de pacientes con bacteriemias por estos microorganismos. El retraso desde el inicio de bacteriemia hasta el inicio del tratamiento antibiótico apropiado fue escaso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, et al. *Bad bugs, no drugs: no ESKAPE!* An update from the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2009;48(1):1–12.
2. World Health Organization (WHO). *Antimicrobial resistance: global report on surveillance* 2014 Available from: <http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en>.
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Guidance for control of infections with carbapenem-resistant or carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in acute care facilities*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2009 Mar 20;58(10):256–60.
4. ECDC Antimicrobial Resistance and Healthcare-Associated Infections Programme. Antibiotic resistance in Europe: the challenges ahead. Euro Surveill 2009;14(45).
5. Armstrong GL, Conn LA, Pinner RW. *Trends in infectious disease mortality in the United States during the 20th century*. JAMA. 1999;281(1):61–6.
6. Spellberg B, Guidos R, Gilbert D, Bradley J, Boucher HW, Scheld WM, et al. The epidemic of antibiotic-resistant infections: a call to action for the medical community from the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2008;46(2):155–64.
7. Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, Asensio A, Calbo E, Cercenado E, et al. *Programs for optimizing the use of antibiotics (PROA) in Spanish hospitals: GEIH-SEIMC, SEFH and SEMPSPH consensus document*. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2012;30(1):22.e1-22.e23.
8. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, et al. *Diversity of the human intestinal microbial flora*. Science. 2005;308(5728):1635–8.
9. Wilke MS, Lovering AL, Strynadka NC. *β -Lactam antibiotic resistance: a current structural perspective*. Curr Opin Microbiol. 2005;8(5):525–33.
10. Thomson KS. *Extended-Spectrum-beta-Lactamase, AmpC, and Carbapenemase Issues*. J Clin Microbiol. 2010;48(4):1019–25.
11. Bush K, Jacoby GA. *Updated Functional Classification of beta-lactamases*. Antimicrob Agents Chemother. 2010;54(3):969–76.
12. Paterson DL, Bonomo RA. *Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update*. Clin Microbiol Rev. 2005;18(4):657–86.
13. Rodríguez-Baño J, Pascual A. *Clinical significance of extended-spectrum beta-lactamases*. Expert Rev Anti Infect Ther. 2008;6(5):671–83.
14. Philippon A, Arlet G, Jacoby GA. *Plasmid-determined AmpC-type beta-lactamases*. Antimicrob Agents Chemother. 2002;46(1):1–11.
15. Seral C, Gude MJ, Castillo FJ. *Emergence of plasmid mediated AmpC β -lactamasas: Origin, importance, detection and therapeutical options*. Rev Esp Quimioter. 2012;25(2):89–99.
16. Jacoby GA. *AmpC -Lactamases*. Clin Microbiol Rev. 2009;22(1):161–82.
17. Rodríguez-Baño J, Miró E, Villar M, Coelho A, Gozalo M, Borrell N, et al. *Colonisation and infection due to Enterobacteriaceae producing plasmid-mediated AmpC β -*

- lactamases*. J Infect. 2012;64(2):176–83.
18. Nordmann P, Cornaglia G. *Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: a call for action!* Clin Microbiol Infect. 2012;18(5):411–2.
 19. Navarro F, Miró E, Mirelis B. *Interpretive reading of enterobacteria antibiograms*. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2010;28(9):638–45.
 20. Suárez C, Gudiol F. *Antibióticos betalactámicos*. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2009;27(2):116–29.
 21. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. *A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure*. Antimicrob Agents Chemother. 1995;39(6):1211–33.
 22. Walsh TR. *Emerging carbapenemases: a global perspective*. Int J Antimicrob Agents. 2010;36:S8–14.
 23. Nordmann P, Poirel L. *Emerging carbapenemases in Gram-negative aerobes*. Clin Microbiol Infect. 2002;8(6):321–31.
 24. Queenan AM, Bush K. *Carbapenemases: the versatile beta-lactamases*. Clin Microbiol Rev. 2007;20(3):440–58.
 25. Livermore DM, Andrews JM, Hawkey PM, Ho PL, Keness Y, Doi Y, et al. *Are susceptibility tests enough, or should laboratories still seek ESBLs and carbapenemases directly?* J Antimicrob Chemother. 2012;67(7):1569–77.
 26. Walther-Rasmussen J, Hoiby N. *Class A carbapenemases*. J Antimicrob Chemother. 2007;60(3):470–82.
 27. Nordmann P, Naas T, Poirel L. *Global spread of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae*. Emerg Infect Dis. 2011;17(10):1791–8.
 28. Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, Domenech-Sanchez A, Biddle JW, Steward CD, et al. *Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of Klebsiella pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother. 2001;45(4):1151–61.
 29. Hawser SP, Bouchillon SK, Hoban DJ, Hackel M, Johnson JL, Badal RE. *Klebsiella pneumoniae isolates possessing KPC β -lactamase in Israel, Puerto Rico, Colombia and Greece*. Int J Antimicrob Agents. 2009;34(4):384–5.
 30. Schwaber MJ, Lev B, Israeli A, Solter E, Smollan G, Rubinovitch B, et al. *Containment of a country-wide outbreak of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae in Israeli hospitals via a nationally implemented intervention*. Clin Infect Dis. 2011;52(7):848–55.
 31. Schwaber MJ, Carmeli Y. *An Ongoing National Intervention to Contain the Spread of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae*. Clin Infect Dis. 2014;58(5):697–703.
 32. Glasner C, Albiger B, Buist G, Tambić Andrasević A, Canton R, Carmeli Y, et al. *Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: a survey among national experts from 39 countries*, February 2013. Euro Surveill. 2013;18(28).
 33. Wei Z-Q, Du X-X, Yu Y-S, Shen P, Chen Y-G, Li L-J. *Plasmid-Mediated KPC-2 in a*

- Klebsiella pneumoniae* Isolate from China. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51(2):763–5.
34. Kitchel B, Rasheed JK, Endimiani A, Hujer AM, Anderson KF, Bonomo RA, et al. *Genetic factors associated with elevated carbapenem resistance in KPC-producing Klebsiella pneumoniae.* *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(10):4201–7.
 35. Warburg G, Hidalgo-Grass C, Partridge SR, Tolmasky ME, Temper V, Moses A, et al. *A carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae epidemic clone in Jerusalem: sequence type 512 carrying a plasmid encoding aac(6')-Ib.* *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(4):898–901.
 36. Capone A, Giannella M, Fortini D, Giordano A, Meledandri M, Ballardini M, et al. *High rate of colistin resistance among patients with carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae infection accounts for an excess of mortality.* *Clin Microbiol Infect.* 2013;19(1):E23–30.
 37. Qi Y, Wei Z, Ji S, Du X, Shen P, Yu Y. *ST11, the dominant clone of KPC-producing Klebsiella pneumoniae in China.* *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(2):307–12.
 38. Pereira PS, de Araujo CFM, Seki LM, Zahner V, Carvalho-Assef APD, Asensi MD. *Update of the molecular epidemiology of KPC-2-producing Klebsiella pneumoniae in Brazil: spread of clonal complex 11 (ST11, ST437 and ST340).* *J Antimicrob Chemother.* 2013;68(2):312–6.
 39. O'Hara JA, Hu F, Ahn C, Nelson J, Rivera JI, Pasculle AW, et al. *Molecular epidemiology of KPC-producing Escherichia coli: occurrence of ST131-fimH30 subclone harboring pKpQIL-like IncFIIk plasmid.* *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(7):4234–7.
 40. Ahn C, Syed A, Hu F, O'Hara JA, Rivera JI, Doi Y. *Microbiological features of KPC-producing Enterobacter isolates identified in a U.S. hospital system.* *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2014;80(2):154–8.
 41. Robledo IE, Aquino EE, Vázquez GJ. *Detection of the KPC gene in Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, and Acinetobacter baumannii during a PCR-based nosocomial surveillance study in Puerto Rico.* *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(6):2968–70.
 42. Zhao W-H, Hu Z-Q. *Epidemiology and genetics of VIM-type metallo- β -lactamases in Gram-negative bacilli.* *Future Microbiol.* 2011;6(3):317–33.
 43. Vatopoulos A. *High rates of metallo-beta-lactamase-producing Klebsiella pneumoniae in Greece--a review of the current evidence.* *Euro Surveill.* 2008;24;13(4).
 44. Hussein K, Raz-Pasteur A, Finkelstein R, Neuberger A, Shachor-Meyouhas Y, Oren I, et al. *Impact of carbapenem resistance on the outcome of patients' hospital-acquired bacteraemia caused by Klebsiella pneumoniae.* *J Hosp Infect.* 2013;83(4):307–13.
 45. Tato M, Coque TM, Ruíz-Garbajosa P, Pintado V, Cobo J, Sader HS, et al. *Complex clonal and plasmid epidemiology in the first outbreak of Enterobacteriaceae infection involving VIM-1 metallo-beta-lactamase in Spain: toward endemicity?* *Clin Infect Dis.* 2007;45(9):1171–8.
 46. Yong D, Toleman MA, Giske CG, Cho HS, Sundman K, Lee K, et al. *Characterization of a new metallo-beta-lactamase gene, bla(NDM-1), and a novel erythromycin esterase*

- gene carried on a unique genetic structure in Klebsiella pneumoniae sequence type 14 from India. Antimicrob Agents Chemother. 2009;53(12):5046–54.*
47. Castanheira M, Deshpande LM, Farrell SE, Shetye S, Shah N, Jones RN. *Update on the prevalence and genetic characterization of NDM-1-producing Enterobacteriaceae in Indian hospitals during 2010. Diagn Microbiol Infect Dis. 2013;75(2):210–3.*
 48. Day KM, Ali S, Mirza IA, Sidjabat HE, Silvey A, Lanyon C V, et al. *Prevalence and molecular characterization of Enterobacteriaceae producing NDM-1 carbapenemase at a military hospital in Pakistan and evaluation of two chromogenic media. Diagn Microbiol Infect Dis. 2013;75(2):187–91.*
 49. Zowawi HM, Balkhy HH, Walsh TR, Paterson DL. *Beta-Lactamase Production in Key Gram-Negative Pathogen Isolates from the Arabian Peninsula. Clin Microbiol Rev. 2013;26(3):361–80.*
 50. Meletis G, Oustas E, Bagkeri M. *Carbapenemase reports from the Balkans: a systematic review. Infez Med. 2014;22(2):85–106.*
 51. Grundmann H, Livermore DM, Giske CG, Canton R, Rossolini GM, Campos J, et al. *Carbapenem-non-susceptible Enterobacteriaceae in Europe: conclusions from a meeting of national experts. Euro Surveill. 2010;18;15(46).*
 52. Poirel L, Dortet L, Bernabeu S, Nordmann P. *Genetic Features of blaNDM-1-Positive Enterobacteriaceae. Antimicrob Agents Chemother. 2011;55(11):5403–7.*
 53. Bercot B, Poirel L, Dortet L, Nordmann P. *In vitro evaluation of antibiotic synergy for NDM-1-producing Enterobacteriaceae. J Antimicrob Chemother. 2011;66(10):2295–7.*
 54. Savard P, Gopinath R, Zhu W, Kitchel B, Rasheed JK, Tekle T, et al. *First NDM-Positive Salmonella sp. Strain Identified in the United States. Antimicrob Agents Chemother. 2011;55(12):5957–8.*
 55. Darley E, Weeks J, Jones L, Daniels V, Wootton M, MacGowan A, et al. *NDM-1 polymicrobial infections including Vibrio cholerae. Lancet. 2012 Oct 13;380(9850):1358.*
 56. Hartl R, Widhalm S, Kerschner H, Apfalter P. *Temocillin and meropenem to discriminate resistance mechanisms leading to decreased carbapenem susceptibility with focus on OXA-48 in Enterobacteriaceae. Clin Microbiol Infect. 2013;19(5):E230–2.*
 57. Potron A, Poirel L, Nordmann P. *Derepressed transfer properties leading to the efficient spread of the plasmid encoding carbapenemase OXA-48. Antimicrob Agents Chemother. 2014;58(1):467–71.*
 58. Woodford N, Eastaway AT, Ford M, Leanord A, Keane C, Quayle RM, et al. *Comparison of BD Phoenix, Vitek 2, and MicroScan automated systems for detection and inference of mechanisms responsible for carbapenem resistance in Enterobacteriaceae. J Clin Microbiol. 2010;48(8):2999–3002.*
 59. Poirel L, Héritier C, Tolün V, Nordmann P. *Emergence of oxacillinase-mediated resistance to imipenem in Klebsiella pneumoniae. Antimicrob Agents Chemother. 2004;48(1):15–22.*
 60. Potron A, Nordmann P, Lafeuille E, Al Maskari Z, Al Rashdi F, Poirel L. *Characterization*

- of OXA-181, a Carbapenem-Hydrolyzing Class D -Lactamase from Klebsiella pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother. 2011;55(10):4896–9.
61. Castanheira M, Deshpande LM, Mathai D, Bell JM, Jones RN, Mendes RE. *Early Dissemination of NDM-1- and OXA-181-Producing Enterobacteriaceae in Indian Hospitals: Report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2006-2007*. Antimicrob Agents Chemother. 2011;55(3):1274–8.
 62. Pagès J-M, James CE, Winterhalter M. *The porin and the permeating antibiotic: a selective diffusion barrier in Gram-negative bacteria*. Nat Rev Microbiol. 2008;6(12):893–903.
 63. Nordmann P, Dortet L, Poirel L. *Carbapenem resistance in Enterobacteriaceae: Here is the storm!* Vol. 18, Trends in Molecular Medicine. 2012;18(5): 263–72.
 64. Wesselink JJ, López-Camacho E, de la Pëa S, Ramos-Ruiz R, Ruiz-Carrascoso G, Lusa-Bernal S, et al. *Genome sequence of OXA-48 carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae KpO3210*. J Bacteriol. 2012;194(24):6981–6981.
 65. Lopez-Camacho E, Gomez-Gil R, Tobes R, Manrique M, Lorenzo M, Galvan B, et al. *Genomic analysis of the emergence and evolution of multidrug resistance during a Klebsiella pneumoniae outbreak including carbapenem and colistin resistance*. J Antimicrob Chemother. 2014;69(3):632–6.
 66. Yang YJ, Wu PJ, Livermore DM. *Biochemical characterization of a beta-lactamase that hydrolyzes penems and carbapenems from two Serratia marcescens isolates*. Antimicrob Agents Chemother. 1990;34(5):755–8.
 67. Watanabe M, Iyobe S, Inoue M, Mitsuhashi S. *Transferable imipenem resistance in Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother. 1991;35(1):147–51.
 68. Ito H, Arakawa Y, Ohsuka S, Wacharotayankun R, Kato N, Ohta M. *Plasmid-mediated dissemination of the metallo-beta-lactamase gene blaIMP among clinically isolated strains of Serratia marcescens*. Antimicrob Agents Chemother. 1995;39(4):824–9.
 69. Center for Disease Prevention and Control. *Guidance for control of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae*. CRE toolkit Atlanta CDC; 2012. Available from : <https://www.cdc.gov/hai/pdfs/cre/cre-guidance-508.pdf>
 70. Albiger B, Glasner C, Struelens MJ, Grundmann H, Monnet DL. *Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: assessment by national experts from 38 countries*, May 2015. Eurosurveillance. 2015;20(45):30062.
 71. Gupta N, Limbago BM, Patel JB, Kallen AJ. *Carbapenem-resistant enterobacteriaceae: Epidemiology and prevention*, Clinical Infectious Diseases. 2011;53(1): 60–7.
 72. Sánchez-Romero I, Asensio A, Oteo J, Muñoz-Algarra M, Isidoro B, Vindel A, et al. *Nosocomial outbreak of VIM-1-producing Klebsiella pneumoniae isolates of multilocus sequence type 15: molecular basis, clinical risk factors, and outcome*. Antimicrob Agents Chemother. 2012;56(1):420–7.
 73. Gómez-Gil MR, Paño-Pardo JR, Romero-Gómez MP, Gasior M, Lorenzo M, Quiles I, et al. *Detection of KPC-2-producing Citrobacter freundii isolates in Spain*. J Antimicrob Chemother. 2010;65(12):2695–7.

74. Curiao T, Morosini MI, Ruiz-Garbajosa P, Robustillo A, Baquero F, Coque TM, et al. *Emergence of bla KPC-3-Tn4401a associated with a pKPN3/4-like plasmid within ST384 and ST388 Klebsiella pneumoniae clones in Spain.* J Antimicrob Chemother. 2010;65(8):1608–14.
75. Pitart C, Sole M, Roca I, Fabrega A, Vila J, Marco F. *First Outbreak of a Plasmid-Mediated Carbapenem-Hydrolyzing OXA-48 beta-Lactamase in Klebsiella pneumoniae in Spain.* Antimicrob Agents Chemother. 2011;55(9):4398–401.
76. Paño-Pardo JR, Ruiz-Carrascoso G, Navarro-San Francisco C, Gómez-Gil R, Mora-Rillo M, Romero-Gómez MP, et al. *Infections caused by oxa-48-producing Klebsiella pneumoniae in a tertiary hospital in Spain in the setting of a prolonged, hospital-wide outbreak.* J Antimicrob Chemother. 2013;68(1):89–96.
77. Palacios-Baena ZR, Oteo J, Conejo C, Larrosa MN, Bou G, Fernández-Martínez M, et al. *Comprehensive clinical and epidemiological assessment of colonisation and infection due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Spain.* J Infect. 2016;72(2):152–60.
78. Oteo J, Miró E, Pérez-Vázquez M, Navarro F. *Evolution of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae at the global and national level: What should be expected in the future?* Enferm Infecc Microbiol Clin. 2014;32:17–23.
79. Oteo J, Ortega A, Bartolomé R, Bou G, Conejo C, Fernández-Martínez M, et al. *Prospective multicenter study of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae from 83 hospitals in Spain reveals high in vitro susceptibility to colistin and meropenem.* Antimicrob Agents Chemother. 2015;59(6):3406–12.
80. Seara N, Oteo J, Carrillo R, Pérez-Blanco V, Mingorance J, Gómez-Gil R, et al. *Interhospital spread of NDM-7-producing Klebsiella pneumoniae belonging to ST437 in Spain.* Int J Antimicrob Agents. 2015;46(2):169–73.
81. Oteo J. et al. available from <http://reipi.org/18-de-noviembre-dia-europeo-para-el-uso-prudente-de-antibioticos>. 2016.
82. Oteo J, Saez D, Bautista V, Fernández-Romero S, Hernández-Molina JM, Pérez-Vázquez M, et al. *Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Spain in 2012.* Antimicrob Agents Chemother. 2013;57(12):6344–7.
83. Branas P, Villa J, Viedma E, Mingorance J, Orellana MA, Chaves F. *Molecular epidemiology of carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae in a hospital in Madrid: Successful establishment of an OXA-48 ST11 clone.* Int J Antimicrob Agents. 2015;46(1):111–6.
84. Paño-Pardo JR, Quintana BL, Perona FL, Ruiz Carrascoso G, Romero-Gómez MP, Yagüe BL, et al. *Community-Onset Bloodstream and Other Infections, Caused by Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae: Epidemiological, Microbiological, and Clinical Features.* Open Forum Infect Dis. 2016;3(3):ofw136.
85. Rodríguez-Baño J, Cisneros JM, Cobos-Trigueros N, Fresco G, Navarro-San Francisco C, Gudiol C, et al. *Executive summary of the diagnosis and antimicrobial treatment of invasive infections due to multidrug-resistant Enterobacteriaceae.* Guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC). Enferm Infecc Microbiol Clin. 2015;33(5):338–41.

86. Ben-David D, Kordevani R, Keller N, Tal I, Marzel A, Gal-Mor O, et al. *Outcome of carbapenem resistant Klebsiella pneumoniae bloodstream infections*. Clin Microbiol Infect. 2012;18(1):54–60.
87. Daikos GL, Petrikos P, Psychogiou M, Kosmidis C, Vryonis E, Skoutelis A, et al. *Prospective observational study of the impact of VIM-1 metallo-beta-lactamase on the outcome of patients with Klebsiella pneumoniae bloodstream infections*. Antimicrob Agents Chemother. 2009;53(5):1868–73.
88. Mouloudi E, Protonotariou E, Zagorianou A, Iosifidis E, Karapanagiotou A, Giasnetsova T, et al. *Bloodstream infections caused by metallo-β-lactamase/Klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing K. pneumoniae among intensive care unit patients in Greece: risk factors for infection and impact of type of resistance on outcomes*. Infect Control Hosp Epidemiol. 2010;31(12):1250–6.
89. Tzouveleakis LS, Markogiannakis A, Psychogiou M, Tassios PT, Daikos GL. *Carbapenemases in Klebsiella pneumoniae and other Enterobacteriaceae: An evolving crisis of global dimensions*. Clin Microbiol Rev 2012;25(4):682–707.
90. Schwaber MJ, Klarfeld-Lidji S, Navon-Venezia S, Schwartz D, Leavitt A, Carmeli Y. *Predictors of Carbapenem-Resistant Klebsiella pneumoniae Acquisition among Hospitalized Adults and Effect of Acquisition on Mortality*. Antimicrob Agents Chemother. 2008;52(3):1028–33.
91. Zarkotou O, Pournaras S, Tselioti P, Dragoumanos V, Pitiriga V, Ranellou K, et al. *Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by KPC-producing Klebsiella pneumoniae and impact of appropriate antimicrobial treatment*. Clin Microbiol Infect. 2011;17(12):1798–803.
92. Fraenkel-Wandel Y, Raveh-Brawer D, Wiener-Well Y, Yinnon AM, Assous M V. *Mortality due to bla_{KPC} Klebsiella pneumoniae bacteraemia*. J Antimicrob Chemother. 2016;71(4):1083–7.
93. Tamma PD, Goodman KE, Harris AD, Tekle T, Roberts A, Taiwo A, et al. *Comparing the Outcomes of Patients with Carbapenemase-Producing and Non- Carbapenemase-Producing Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Bacteremia*. Clin Infect Dis. 2017;64(3):257-264.
94. Borer A, Saidel-Odes L, Riesenberk K, Eskira S, Peled N, Nativ R, et al. *Attributable Mortality Rate for Carbapenem-Resistant Klebsiella pneumoniae Bacteremia*. Infect Control Hosp Epidemiol. 2009;30(10):972–6.
95. Nguyen M, Eschenauer GA, Bryan M, O’Neil K, Furuya EY, Della-Latta P, et al. *Carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae bacteremia: factors correlated with clinical and microbiologic outcomes*. Diagn Microbiol Infect Dis. 2010;67(2):180–4.
96. Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, Trecarichi EM, Tumietto F, Marchese A, et al. *Predictors of Mortality in Bloodstream Infections Caused by Klebsiella pneumoniae Carbapenemase Producing K. pneumoniae : Importance of Combination Therapy*. Clin Infect Dis. 2012;55(7):1–8.
97. Qureshi ZA, Paterson DL, Potoski BA, Kilayko MC, Sandovsky G, Sordillo E, et al. *Treatment outcome of bacteremia due to KPC-producing Klebsiella pneumoniae: Superiority of combination antimicrobial regimens*. Antimicrob Agents Chemother.

- 2012;56(4):2108–13.
98. Daikos GL, Tsaousi S, Tzouveleakis LS, Anyfantis I, Psychogiou M, Argyropoulou A, et al. *Carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae bloodstream infections: Lowering mortality by antibiotic combination schemes and the role of carbapenems*. Antimicrob Agents Chemother. 2014;58(4):2322–8.
 99. Gomez-Simmonds A, Nelson B, Eiras DP, Loo A, Jenkins SG, Whittier S, et al. *Combination regimens for treatment of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae bloodstream infections*. Antimicrob Agents Chemother. 2016;60(6):3601–7.
 100. Satlin MJ, Chen L, Patel G, Gomez-Simmonds A, Weston G, Kim AC, et al. *Bacteremia due to Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE): A Multicenter Clinical and Molecular Epidemiologic Analysis in the Nation's Epicenter for CRE*. Antimicrob Agents Chemother. 2017;24;61(4).
 101. Navarro-San Francisco C, Mora-Rillo M, Romero-Gómez MP, Moreno-Ramos F, Rico-Nieto A, Ruiz-Carrascoso G, et al. *Bacteraemia due to OXA-48-carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: A major clinical challenge*. Clin Microbiol Infect. 2013;19(2):E72-9.
 102. Daikos GL, Karabinis A, Paramythiotou E, Syriopoulou VP, Kosmidis C, Avlami A, et al. *VIM-1-producing Klebsiella pneumoniae bloodstream infections: analysis of 28 cases*. Int J Antimicrob Agents. 2007;29(4):471–3.
 103. Paño Pardo JR, Villar SS, Ramos Ramos JC, Pintado V. *Infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: Risk factors, clinical features and prognosis*. Enferm Infecc Microbiol. 2014;32(S4):41–8.
 104. Peirano G, Ahmed-Bentley J, Fuller J, Rubin JE, Pitout JDD. *Travel-Related Carbapenemase-Producing Gram-Negative Bacteria in Alberta, Canada: the First 3 Years*. J Clin Microbiol. 2014; 52(5):1575–81.
 105. Akova M, Daikos GL, Tzouveleakis L, Carmeli Y. *Interventional strategies and current clinical experience with carbapenemase-producing Gram-negative bacteria*. Clin Microbiol Infect. European Society of Clinical Infectious Diseases; 2012;18(5):439–48.
 106. Doi Y, Paterson D. *Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae*. Semin Respir Crit Care Med. 2015;36(1):074–84.
 107. Munoz-Price LS, Poirel L, Bonomo RA, Schwaber MJ, Daikos GL, Cormican M, et al. *Clinical epidemiology of the global expansion of Klebsiella pneumoniae carbapenemases*. The Lancet Infectious Diseases. 2013;13(9):785-96.
 108. Tumbarello M, Trecarichi EM, De Rosa FG, Giannella M, Giacobbe DR, Bassetti M, et al. *Infections caused by KPC-producing Klebsiella pneumoniae: Differences in therapy and mortality in a multicentre study*. J Antimicrob Chemother. 2015;70(7):2133–43.
 109. Pitout JDD, Nordmann P, Poirel L. *Carbapenemase-Producing Klebsiella pneumoniae, a Key Pathogen Set for Global Nosocomial Dominance*. Antimicrob Agents Chemother. 2015;59(10):5873–84.
 110. Ceccarelli G, Falcone M, Giordano A, Mezzatesta ML, Caio C, Stefani S, et al. *Successful Ertapenem-Doripenem Combination Treatment of Bacteremic Ventilator-Associated Pneumonia Due to Colistin-Resistant KPC-Producing Klebsiella pneumoniae*.

- Antimicrob Agents Chemother.* 2013 1;57(6):2900–1.
111. Tängdén T, Giske CG. *Global dissemination of extensively drug-resistant carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: Clinical perspectives on detection, treatment and infection control.* J Inter Med 2015;277(5):501-12.
 112. Giamarellou H, Galani L, Baziaka F, Karaiskos I. *Double-carbapenem regimen for carbapenemase-producing pandrug-resistant Klebsiella pneumoniae infections: Is it really effective in humans?* Antimicrob Agents Chemother. 2013;57(5): 2399-90.
 113. Camargo JF, Simkins J, Beduschi T, Tekin A, Aragon L, Perez-Cardona A, et al. *Successful treatment of carbapenemase-producing pandrug-resistant Klebsiella pneumoniae bacteremia.* Antimicrob Agents Chemother. 2015;59(10):5903–8.
 114. Mohamed AF, Karaiskos I, Plachouras D, Karvanen M, Pontikis K, Jansson B, et al. *Application of a Loading Dose of Colistin Methanesulfonate in Critically Ill Patients: Population Pharmacokinetics, Protein Binding, and Prediction of Bacterial Kill.* Antimicrob Agents Chemother. 2012;56(8):4241–9.
 115. Garonzik SM, Li J, Thamlikitkul V, Paterson DL, Shoham S, Jacob J, et al. *Population pharmacokinetics of colistin methanesulfonate and formed colistin in critically ill patients from a multicenter study provide dosing suggestions for various categories of patients.* Antimicrob Agents Chemother. 2011;55(7):3284–94.
 116. Plachouras D, Karvanen M, Friberg LE, Papadomichelakis E, Antoniadou A, Tsangaris I, et al. *Population Pharmacokinetic Analysis of Colistin Methanesulfonate and Colistin after Intravenous Administration in Critically Ill Patients with Infections Caused by Gram-Negative Bacteria.* Antimicrob Agents Chemother. 2009;53(8):3430–6.
 117. Marchand S, Frat J-P, Petitpas F, Lemaître F, Gobin P, Robert R, et al. *Removal of colistin during intermittent haemodialysis in two critically ill patients.* J Antimicrob Chemother. 2010;65(8):1836–7.
 118. Pontikis K, Karaiskos I, Bastani S, Dimopoulos G, Kalogirou M, Katsiari M, et al. *Outcomes of critically ill intensive care unit patients treated with fosfomycin for infections due to pandrug-resistant and extensively drug-resistant carbapenemase-producing Gram-negative bacteria.* Int J Antimicrob Agents. 2014;43(1):52–9.
 119. Parker S, Lipman J, Koulenti D, Dimopoulos G, Roberts JA. *What is the relevance of fosfomycin pharmacokinetics in the treatment of serious infections in critically ill patients? A systematic review.* Int J Antimicrob Agents. 2013;42(4):289–93.
 120. De Pascale G, Montini L, Pennisi M, Bernini V, Maviglia R, Bello G, et al. *High dose tigecycline in critically ill patients with severe infections due to multidrug-resistant bacteria.* Crit Care. 2014;18(3):R90.
 121. Balandin Moreno B, Fernández Simón I, Pintado García V, Sánchez Romero I, Isidoro Fernández B, Romera Ortega MA, et al. *Tigecycline therapy for infections due to carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae in critically ill patients.* Scand J Infect Dis. 2014;46(3):175–80.
 122. Paul M, Carmeli Y, Durante-Mangoni E, Mouton JW, Tacconelli E, Theuretzbacher U, et al. *Combination therapy for carbapenem-resistant Gram-negative bacteria.* J Antimicrob Chemother. 2014;69(9):2305–9.

123. Vardakas KZ, Matthaiou DK, Falagas ME, Antypa E, Koteli A, Antoniadou E. *Characteristics, risk factors and outcomes of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae infections in the intensive care unit*. J Infect. 2015;70(6):592–9.
124. Falagas ME, Lourida P, Poulidakos P, Rafailidis PI, Tansarli GS. *Antibiotic treatment of infections due to carbapenem-resistant enterobacteriaceae: Systematic evaluation of the available evidence*. Antimicrob Agents Chemother. 2014;58(2):654–63.
125. Temkin E, Torre-Cisneros J, Beovic B, Benito N, Giannella M, Gilarranz R, et al. *Ceftazidime-Avibactam as Salvage Therapy for Infections Caused by Carbapenem-Resistant Organisms*. Antimicrob Agents Chemother. 2017;61(2):1964–16.
126. Carmeli Y, Armstrong J, Newell P, Stone G, Wardman A. *Ceftazidime-avibactam in ceftazidime-resistant infections*. Lancet Infect Dis. 2016;16(9):997–8.
127. Buckman SA, Krekel T, Muller AE, Mazuski JE. *Ceftazidime-avibactam for the treatment of complicated intra-abdominal infections*. Expert Opin Pharmacother. 2016;17(17):2341–9.
128. Wagenlehner FM, Sobel JD, Newell P, Armstrong J, Huang X, Stone GG, et al. *Ceftazidime-avibactam Versus Doripenem for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infections, Including Acute Pyelonephritis: RECAPTURE, a Phase 3 Randomized Trial Program*. Clin Infect Dis. 2016;63(6):754–62.
129. Shields RK, Potoski BA, Haidar G, Hao B, Doi Y, Chen L, et al. *Clinical Outcomes, Drug Toxicity, and Emergence of Ceftazidime-Avibactam Resistance Among Patients Treated for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections*. Clin Infect Dis. 2016;63(12):1615–8.
130. Humphries RM, Yang S, Hemarajata P, Ward KW, Hindler JA, Miller SA, et al. *First Report of Ceftazidime-Avibactam Resistance in a KPC-3-Expressing Klebsiella pneumoniae Isolate*. Antimicrob Agents Chemother. 2015;59(10):6605–7.
131. Falagas ME, Mavroudis AD, Vardakas KZ. *The antibiotic pipeline for multi-drug resistant gram negative bacteria: what can we expect?* Expert Rev Anti Infect Ther. 2016;14(8):747–63.
132. Lucasti C, Vasile L, Sandesc D, Venskutonis D, McLeroth P, Lala M, et al. *Phase 2, Dose-Ranging Study of Relebactam with Imipenem-Cilastatin in Subjects with Complicated Intra-abdominal Infection*. Antimicrob Agents Chemother. 2016;60(10):6234–43.
133. Ahn C, Butt AA, Rivera JI, Yaqoob M, Hag S, Khalil A, et al. *OXA-48-Producing Enterobacteriaceae Causing Bacteremia, United Arab Emirates*. Int J Infect Dis. 2015;30:e36–7.
134. Balkan Iİ, Aygün G, Aydin S, Mutcali SI, Kara Z, Kuşkucu M, et al. *Blood stream infections due to OXA-48-like carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: Treatment and survival*. Int J Infect Dis. 2014;26:51–6.
135. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. *CDC definitions for nosocomial infections, 1988*. Am J Infect Control. 1988;16(3):128–40.
136. Charlson ME, Charlson RE, Peterson JC, Marinopoulos SS, Briggs WM, Hollenberg JP. *The Charlson comorbidity index is adapted to predict costs of chronic disease in primary care patients*. J Clin Epidemiol. 2008;61(12):1234–40.

137. Russell JA. *Management of Sepsis*. N Engl J Med. 2006; 355(16):1699–713.
138. Centers for Disease Control and Prevention (CDC)2014. *CDC/NHSN surveillance definitions for specific types of infections*. Available from: https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/17pscnosinfdef_current.pdf.
139. UCAST . *Breakpoint Tables for Interpretation of MICs and Zone Diameters, Version 5.0, Valid from 2015-01*- Available from: http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_5.0_Breakpoint_Table_01.pdf .
140. FDA. *Tygacil (Tigecycline) for Injection [package insert] 2005*. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021821s021lbl.pdf
141. *Klebsiella pneumoniae* MLST data base. Available from: <http://www.pasteur.fr/recherche/genopole/PF8/mlst/Kpneumoniae.html>.
142. Gutiérrez-Gutiérrez B, Salamanca E, de Cueto M, Hsueh P-R, Viale P, Paño-Pardo JR, et al. *A Predictive Model of Mortality in Patients With Bloodstream Infections due to Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae*. Mayo Clin Proc.2016;91(10):1362–71.
143. Lee GC, Lawson KA, Burgess DS. *Clinical epidemiology of carbapenem-resistant enterobacteriaceae in community hospitals: a case-case-control study*. Ann Pharmacother. 2013;47(9):1115–21.
144. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, et al. *Health care-associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections*. Ann Intern Med. 2002;137(10):791–7.
145. Giacobbe DR, Del Bono V, Bruzzi P, Corcione S, Giannella M, Marchese A, et al. *Previous bloodstream infections due to other pathogens as predictors of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae bacteraemia in colonized patients: results from a retrospective multicentre study*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis.2017;36(4):663-669.
146. Feldman N, Adler A, Molshatzki N, Navon-Venezia S, Khabra E, Cohen D, et al. *Gastrointestinal colonization by KPC-producing Klebsiella pneumoniae following hospital discharge: duration of carriage and risk factors for persistent carriage*. Clin Microbiol Infect. 2013;19(4):190–6.
147. Correa L, Martino MDV, Siqueira I, Pasternak J, Gales AC, Silva CV, et al. *A hospital-based matched case-control study to identify clinical outcome and risk factors associated with carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae infection*. BMC Infect Dis. 2013;11(1).13-80.
148. Madueño A, González García J, Ramos MJ, Pedroso Y, Díaz Z, Oteo J, et al. *Risk factors associated with carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae fecal carriage: A case-control study in a Spanish tertiary care hospital*. Am J Infect Control.2017 ;45(1):77–9.
149. Zarakolu P, Eser OK, Aladag E, Al-Zahrani IA, Day KM, Atmaca O, et al. *Epidemiology of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae colonization: a surveillance study at a Turkish university hospital from 2009 to 2013*. Diagn Microbiol Infect Dis. 2016;85(4):466–70.
150. Leibman V, Martin ET, Tal-Jasper R, Grin L, Hayakawa K, Shefler C, et al. *Simple*

- bedside score to optimize the time and the decision to initiate appropriate therapy for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae.* Ann Clin Microbiol Antimicrob. Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials; 2015;14(1):1–5.
151. Mimos O, Gregoire N, Poirel L, Marliat M, Couet W, Nordmann P. *Broad-Spectrum Beta-Lactam Antibiotics for Treating Experimental Peritonitis in Mice Due to Klebsiella pneumoniae Producing the Carbapenemase OXA-48.* Antimicrob Agents Chemother. 2012;56(5):2759–60.
 152. Wiskirchen DE, Nordmann P, Crandon JL, Nicolau DP. *Efficacy of Humanized Carbapenem and Ceftazidime Regimens against Enterobacteriaceae Producing OXA-48 Carbapenemase in a Murine Infection Model.* Antimicrob Agents Chemother. 2014;58(3):1678–83.
 153. López-Cerero L, Almirante B. *Epidemiology of infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: Reservoirs and transmission mechanisms.* Enferm Infecc Microbiol Clin. 2014;32(S4):10-6.
 154. Daikos GL, Markogiannakis A, Souli M, Tzouveleakis LS. *Bloodstream infections caused by carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae: A clinical perspective.* Expert Rev Anti Infect Ther. 2012;10(12):1393–404.
 155. Falagas ME, Tansarli GS, Karageorgopoulos DE, Vardakas KZ. *Deaths attributable to carbapenem-resistant enterobacteriaceae infections.* Emerg Infect Dis. 2014;20(7):1170–5.
 156. Papadimitriou-Olivgeris M, Marangos M, Christofidou M, Fligou F, Bartzavali C, Panteli ES, et al. *Risk factors for infection and predictors of mortality among patients with KPC-producing Klebsiella pneumoniae bloodstream infections in the intensive care unit.* Scand J Infect Dis. 2014;46(9):642–8.
 157. Satlin MJ, Calfee DP, Chen L, Fauntleroy KA, Wilson SJ, Jenkins SG, et al. *Emergence of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae as causes of bloodstream infections in patients with hematologic malignancies.* Leuk Lymphoma. 2013;54(4):799–806.
 158. Tofas P, Skiada A, Angelopoulou M, Sipsas N, Pavlopoulou I, Tsaousi S, et al. *Carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae bloodstream infections in neutropenic patients with haematological malignancies or aplastic anaemia: Analysis of 50 cases.* Int J Antimicrob Agents. 2016;47(4):335–9.
 159. Andria N, Henig O, Kotler O, Domchenko A, Oren I, Zuckerman T, et al. *Mortality burden related to infection with carbapenem-resistant Gram-negative bacteria among haematological cancer patients: a retrospective cohort study.* J Antimicrob Chemother. 2015;70(11):3146–53.
 160. Schimpff S, Satterlee W, Young VM, Serpick A. *Empiric Therapy with Carbenicillin and Gentamicin for Febrile Patients with Cancer and Granulocytopenia.* N Engl J Med. 1971;284(19):1061–5.
 161. Papadimitriou-Olivgeris M, Fligou F, Bartzavali C, Zotou A, Spyropoulou A, Koutsileou K, et al. *Carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae bloodstream infection in critically ill patients: risk factors and predictors of mortality.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2017.PMID 28102514
 162. Shen H-N, Lu C-L, Li C-Y. *Dementia Increases the Risks of Acute Organ Dysfunction,*

- Severe Sepsis and Mortality in Hospitalized Older Patients: A National Population-Based Study.* Oreja-Guevara C, editor. PLoS One. 2012;7(8):e42751.
163. Liao K-M, Lin T-C, Li C-Y, Yang Y-HK. *Dementia Increases Severe Sepsis and Mortality in Hospitalized Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* Medicine (Baltimore). 2015;94(23):e967.
164. Gregory CJ, Llata E, Stine N, Gould C, Santiago LM, Vazquez GJ, et al. *Outbreak of Carbapenem-Resistant Klebsiella pneumoniae in Puerto Rico Associated with a Novel Carbapenemase Variant.* Infect Control Hosp Epidemiol. 2010;31(5):476–84.
165. Perez F, Endimiani A, Ray AJ, Decker BK, Wallace CJ, Hujer KM, et al. *Carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii and Klebsiella pneumoniae across a hospital system: impact of post-acute care facilities on dissemination.* J Antimicrob Chemother. 2010;65(8):1807–18.
166. Papadimitriou-Olivgeris M, Marangos M, Fligou F, Christofidou M, Bartzavali C, Anastassiou ED, et al. *Risk factors for KPC-producing Klebsiella pneumoniae enteric colonization upon ICU admission.* J Antimicrob Chemother. 2012;67(12):2976–81.
167. Schechner V, Kotlovsky T, Tarabeia J, Kzma M, Schwartz D, Navon-Venezia S, et al. *Predictors of rectal carriage of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) among patients with known CRE carriage at their next hospital encounter.* Infect Control Hosp Epidemiol. 2011;32(5):497–503.
168. Gutiérrez-Gutiérrez B, Salamanca E, de Cueto M, Hsueh P-R, Viale P, Paño-Pardo JR, et al. *Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (INCREMENT): a retrospective cohort study.* Lancet Infect Dis. 2017. PMID 28442293.
169. Patel G, Huprikar S, Factor SH, Jenkins SG, Calfee DP. *Outcomes of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae infection and the impact of antimicrobial and adjunctive therapies.* Infect Control Hosp Epidemiol. 2008;29(12):1099–106.
170. Castón JJ, Lacort I, Martín-Dávila P, Loeches B, Tabares S, Temkin L, et al. *Clinical efficacy of ceftazidime/avibactam versus other active agents for the treatment of bacteremia due to carbapenemase-producing enterobacteriaceae in hematologic patients.* Int J Infect Dis. 2017. PMID 28392315.

ANEXOS

Anexo A. Aprobación del comité ético y de investigación clínica.



INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

D^a Almudena Castro Conde Presidenta del Comité Ético de Investigación Clínica del
Hospital Universitario La Paz

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del investigador José Ramón Paño Pardo del Servicio de Medicina Interna de Hospital General del Hospital Universitario "La Paz" para que se realice el estudio titulado 'COHORTE AMBISPECTIVA DE PACIENTES CON INFECCIONES POR ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE CARBAPENEMASA TIPO OXA-48: ESTUDIO CLÍNICO Y MICROBIOLÓGICO', y HIP/CI Versión 1.0. Pacientes Junio 2014, código HULP: PI-1897,

y considera que teniendo en cuenta la respuesta a las aclaraciones solicitadas:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado y no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Y que este Comité acepta que dicho estudio sea realizado por el Dr. José Ramón Paño Pardo del Servicio de Medicina Interna del Hospital General del Hospital Universitario "La Paz", como investigador principal.

Lo que firmo en Madrid a 22 de enero de 2015

Firmado: D^a Almudena Castro Conde

Anexo B. Comunicaciones a congresos.

Potential Utility of Ceftazidime-Avibactam for OXA-48-Producing Enterobacteriaceae: Preliminary in vitro and in Vivo Data. M. Mora-Rillo, **B. Loeches- Yagüe**, M. Muñoz-Velez, R. Gomez-Gil, J. R. Paño-Pardo, J. R. Arribas, J. García-Rodríguez. Interscience Conference of Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). Whasintong, 2014.

Bloodstream infections caused by OXA-48 producing Enterobacteriaceae among patients with haematological malignancies. **B. Loeches**, A. Muñoz-Gama, C. de Ramón, B. Díaz-Jordán, M. Romero-Gómez¹, R. Guillermo, P. Gómez-Prieto, M. Canales- Albendea, J.R. Pano-Pardo. 25nd European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID) Copenhagen 2015.

Compassionate Use of Ceftazidime-Avibactam for carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (CPE): a single hospital experience. **B. Loeches- Yagüe**, M. Mora-Rillo J. R. Paño-Pardo, B Díaz-Pollán, J. C. Ramos, A. Rico, J. R. Arribas, J. García-Rodríguez. 25 nd European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID) Copenhagen 2015.

Community-onset bloodstream Infections Caused by Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in a healthcare district in Northern Madrid. **B. Loeches- Yagüe**, B .Díaz-Pollán ,F.Lázaro Perona, B.López Quintana, M.P. Romero –Gómez , A. Maritnez Virto, J. García-Rodríguez ,J. R. Paño-Pardo. 26nd European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID) Ámsterdam 2016.

Uso de Ceftazidima-avibactam en infecciones graves por enterobacterias productoras de carbapenemasa tipo OXA-48. J.C Ramos, **B. Loeches**, B. Díaz, M. Mora, A. Rico, F. Romero, J. Garcia, J. R. Arribas, J.R. Paño. XX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Barcelona 2016.

Bacteriemias por Enterobacterias productoras de carbapenema tipo OXA-48 en pacientes ancianos. **Belén Loeches Yagüe** Beatriz Diaz Pollan Rosa Gomez Gil Maria Pilar Romero (2), Julio Garcia-Rodriguez, Paula Pescador, Jose Ramon Paño Pardo. XX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Barcelona 2016.

Bacteriemias por Enterobacterias Productoras de Carbapenemasa tipo OXA-48 en pacientes Hematológicos. **Belén Loeches Yagüe**, Beatriz Diaz Pollan, Juan Carlos Ramos Ramos, Rosa Gomez Gil, Maria Pilar Romero, Miguel Canales, Irene Sanchez Vadillo, Teresa De Soto Alvarez, Juan Luis Reguera Ortega, Julio Garcia Rodriguez, Jose Ramón Paño Pardo. XX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Barcelona 2016.

Bloodstream infections caused by OXA-48 producing Enterobacteriaceae among older patients. **B. Loeches**, B. Diaz-Pollan, R.Velasco, A. Rico, R.Gomez Gil, M. Romero-Gómez, J.R. Paño-Pardo 27 nd European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID). Viena 2017.

Anexo C. Publicaciones

Open Forum Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE



Community-Onset Bloodstream and Other Infections, Caused by Carbapenemase-Producing *Enterobacteriaceae*: Epidemiological, Microbiological, and Clinical Features

José Ramón Paño-Pardo,^{1,2,3,4} Beatriz López Quintana,² Fernando Lázaro Perea,² Guillermo Ruiz Carrascosa,² María Pilar Romero-Gómez,² Belén Loeches Yagüe,² Beatriz Díaz-Pollán,¹ Ana Martínez-Virto,⁴ Jesús Mingorance,² Julio García Rodríguez,² José Ramón Arribas,¹ and Rosa Gómez-Gil²

¹Infectious Diseases and Clinical Microbiology Unit, Department of Internal Medicine, ²Department of Microbiology, ³Infectious Diseases and Clinical Microbiology Unit, Department of Microbiology, ⁴Department of Emergency Medicine, Hospital Universitario La Paz-IdPAZ, Madrid, ⁵Division of Infectious Diseases, Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa", and ⁶Instituto de Investigaciones Sanitarias (IIS) de Aragón, Zaragoza, Spain

Background. Because most infections caused by carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* (CPE) begin during hospitalization, there are limited data about community-onset (CO) infections caused by CPE. Our aim is to describe the frequency of CO infections caused by CPE as well as the clinical features of CO bloodstream infections (CO-BSIs).

Methods. This study includes retrospective case series of CO infections caused by CPE in a tertiary hospital from January 2010 to July 2014. Any clinical sample with a positive culture for CPE that had been ordered by primary care doctors or by doctors at the emergency room (ER) were classified as CO. Epidemiological and microbiological features of CO cases were assessed as were clinical features of CO-BSIs.

Results. Of 780 clinical samples with CPE, 180 were requested at the ER or by primary care doctors (22.9%), 150 of which were produced by *Klebsiella pneumoniae* (83.3%). The *bla_{OXA-48}* gene was detected in 149 isolates (82.8%) followed by the *bla_{VIM}* gene, 29 (16.1%). Sixty-one patients (33.9%) had a prior history of CPE infection/colonization. Thirty-four of the 119 (28.6%) patients without prior history of CPE infection/colonization did not fulfill Friedman criteria for healthcare-associated infections (HAIs). Considering previous hospitalization of up to 12 months as a criterion for defining HAI, only 16 (13.4%) cases were identified as community-acquired infections. The most frequent positive sample was urine (133 of 180; 73.9%). Twenty-one (11.7%) patients had a BSI, 9 of them secondary to urinary tract infections (42.9%). Thirty-day crude mortality among patients with BSI was 23.8% (5 of 21).

Conclusions. Community-onset infections caused by CPE are an important subgroup of all CPE infections. The urinary tract is the main source. Bloodstream infections accounted for more than 10% of the cases.

Keywords. bloodstream infections; carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*; community-onset infections; epidemiology.

Carbapenems are among the most potent, broadest-spectrum antimicrobials. As such, they are useful for the empirical therapy of severe infections potentially caused by several multidrug-resistant microorganisms (MDROs) and for targeted therapy when MDROs are isolated in patients with severe infections. Infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria have significantly increased in recent years, especially due to carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* (CPE) [1]. Patients with severe infections caused by CPE face alarming

mortality rates because they are currently one of the main challenges for healthcare institutions and public health authorities [2].

The epidemiology of carbapenemases, which have spread worldwide, is complex. In Spain, the interregional spread of CPE—mainly OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae*—has occurred since 2011 [3, 4]. In our institution, we first detected CPE in 2005: VIM-producing *K. pneumoniae*. Since then, we have observed a multispecific and polyclonal pattern of VIM-producing *Enterobacteriaceae* [5]. In December 2010, an outbreak of OXA-48-producing *K. pneumoniae* started in our hospital. After the outbreak had begun, we detected a hyperendemic pattern of patients with OXA-48-producing *Enterobacteriaceae* in clinical or surveillance samples [6]. Since 2013, we have detected 7 patients infected or colonized with NDM-producing *Enterobacteriaceae* [7]. KPC-producing *Enterobacteriaceae* have been described sporadically.

Although CPE infections have been found predominantly in healthcare and nosocomial settings, the frequency of community-onset (CO) infections by these microorganisms is expected to increase, as reported for extended-spectrum β -lactamases.

Received 4 February 2016; accepted 20 June 2016.

Presented in part: 25th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), Copenhagen, Denmark.

Correspondence: J. R. Paño-Pardo, Servicio de Enfermedades Infecciosas Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa", Instituto de Investigación Sanitaria Aragón (IIS Aragón), Avenida San Juan Bosco, 15, Zaragoza 50008, Spain (jpano@salud.aragon.es).

Open Forum Infectious Diseases®

© The Author 2016. Published by Oxford University Press on behalf of the Infectious Diseases Society of America. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>), which permits non-commercial reproduction and distribution of the work, in any medium, provided the original work is not altered or transformed in any way, and that the work is properly cited. For commercial re-use, please contact: journals.permissions@oup.com. DOI: 10.1093/ofid/ofw136

Not only do carbapenemases have a significant capability for horizontal transfer, but the clones on which carbapenemases settle are frequently successful from the epidemiological standpoint. In addition, gastrointestinal colonization can last for months [8–10]. In this scenario, CO infections can either arise in patients who were colonized during a previous hospitalization or after significant contact with healthcare or represent true community-acquired infections, which is a step further in the spread of CPE. Unfortunately, CO infections caused by other multidrug-resistant *Enterobacteriaceae* have been repeatedly associated with a delay in appropriate antimicrobial therapy and, subsequently, with poorer outcomes [11, 12].

Despite ongoing antimicrobial resistance surveillance programs, there is very limited information about the epidemiology of CO infections caused by CPE [13]. The proportion of infections caused by CPE that have a CO is not well known, nor is the proportion of these infections that are truly community associated (CA), representing transmission in the community. From a clinical standpoint, there is little information on the burden of CO CPE infections and their presentation and severity. Case series of CPE BSI have seldom included CO infections [8].

To assess the frequency and epidemiological features of CO infections caused by CPE, we conducted a 4-year retrospective study in our center. In addition, we focused on the clinical features of bloodstream infections (BSIs) caused by CPE.

METHODS

Setting

Hospital Universitario La Paz (HULP) is a 1200-bed tertiary hospital of the Spanish National Health System. It is the reference hospital for a mixed urban and periurban population of approximately 500 000 people in northern Madrid. Twenty public primary care practices located in the hospital reference area share the same microbiology laboratory.

Inclusion Criteria

Consecutive, nonhospitalized, adult patients (≥ 18 years old) with CPE isolated from clinical samples in the HULP Microbiology Department from January 2010 to July 2014 were included. Patients were considered to be nonhospitalized at the time the sample was obtained if the sample was requested by a physician from the emergency room (ER) or from primary care practices. For epidemiological purposes, only the first CPE isolated in each patient was considered. For clinical purposes, all patients with CO BSIs caused by CPE were included.

Bacterial Isolates and Microbiological Workup

Enterobacteriaceae isolates were suspected of producing a carbapenemase if imipenem and/or meropenem minimum inhibitory concentrations (MICs), determined by automated broth microdilution, were >1 mg/L and/or >0.5 mg/L in the case of ertapenem. For all suspected isolates, a Modified Hodge Test (MHT) was performed. All positive MHTs were confirmed by

polymerase chain reaction (PCR) (OXA-48-, VIM-, KPC-, NDM-specific primers). The genetic relationships between the isolates of OXA-48-producing *K. pneumoniae* were determined by clone-specific PCR, multilocus sequence typing (MLST), and by automated repetitive sequence-based PCR using the DiversiLab (bioMérieux) system [14, 15].

Clinical and Epidemiological Data

We assessed the demographic and epidemiological features related to the first episode of CPE in clinical samples obtained from nonhospitalized patients. Age, gender, the existence of previous isolates of CPE, hospitalizations (≥ 48 hours) within 1 year, residence in a nursing home, and the receipt of hemodialysis and home care were reviewed. For this purpose, HULP and regional health care health information systems were reviewed. Primary Care medical records were available through an online electronic medical records platform provided by the Comunidad de Madrid regional healthcare system. This platform provides information on every visit paid to primary care doctors (PCDs) or nurses within the geographical area tributary to our Microbiology Laboratory. Information regarding antibiotics prescribed by PCDs was available through this system. In addition, for all episodes of CO CPE BSI, demographic characteristics, comorbidity, clinical presentation, source of infection, recent exposure to antimicrobials, and clinical outcomes were retrieved from the medical records by the investigators.

Definitions

Episodes in patients with CPE CO infections and no history of infection/colonization during previous hospitalizations were primarily classified according to Friedman [16] as healthcare associated (HCA) if any of the following criteria were present: ≥ 48 -hour hospital admission during the previous 90 days; receipt of hemodialysis, intravenous medication, or home wound care in the previous 30 days; and residence in a nursing home or long-term care facility. Given the duration of gastrointestinal colonization by CPE, an alternative definition of HCA, increasing the time since the last hospitalization to 1 year, was used as well (modified Friedman's [16] criteria). For BSI, the Charlson Comorbidity Index [17] and McCabe-Jackson [18] classification (nonfatal, ultimately fatal, or rapidly fatal) were used to evaluate comorbidity and prognosis. Acute severity of illness was evaluated with the Pitt bacteremia score [19]. Sepsis level was graded as sepsis, severe sepsis, or septic shock, following the definition of systemic inflammatory response syndrome [20]. The source of bacteremia was determined according to the clinical presentation or by the evidence of an identical strain cultured near to, or on the same date as, the onset of BSI from other body sites. If the source of bacteremia could not be identified, it was classified as primary bacteremia. Antimicrobial therapy was considered (1) microbiologically appropriate if the patient received at least 1 active agent against the isolate (MIC within the susceptible range) and (2) clinically

adequate if the patient received a combination of 2 active antibiotics, at the right dose and route according to the source of infection. Use of imipenem or meropenem if MIC was ≤ 8 mg/L was considered adequate if high-dosed and associated with a second microbiologically active agent [21].

Statistics

Mean, median, and range were calculated when appropriate. Categorical variables were compared using the χ^2 test. Statistical software program SPSS, version 17.0 for Windows (SPSS, Chicago, IL) was used to perform all analyses.

Ethics

The HULP Institutional Review Board evaluated and approved the study protocol. Given its observational retrospective design, informed consent was waived.

RESULTS

During the study period, 1866 patients infected and/or colonized by CPE were detected in our institution. Of these, 780 had CPE in at least 1 clinical sample. Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* were detected in clinical samples of 180 non-hospitalized patients (23.1%). Sixty-one samples (33.9%) had been requested by PCDs and 119 (66.1%) by the ER doctors, representing 0.36% and 2.96% of all patients from whom *Enterobacteriaceae* were isolated, respectively (Tables 1 and 2).

The most frequent carbapenemase identified in CO infections was OXA-48 (149 of 180; 83.3%), followed by VIM (29 of 180; 16.1%). The most frequent CPE-positive sample was urine (133 of 180; 73.9%), followed by blood (21 of 180; 11.7%). *Klebsiella pneumoniae* accounted for the majority

(149 of 180; 82.8%) of CPE isolates. Most (119 of 180; 66.1%) of the nonhospitalized patients with positive cultures for CPE had no prior history of CPE colonization or infection, although this proportion decreased during the study period, from 83.3% in 2010 and 2011 to 51.1% in 2014 ($P = .017$). The main epidemiological features of patients with CPE in clinical samples requested by PCDs or at the ER are summarized in Tables 1 and 2, respectively. Among the patients without prior history of infection/colonization by CPE, 34 of 119 (28.6%) did not fulfill any of the Friedman [16] criteria and thus would not be considered to be HCA (Figure 1). Nevertheless, if the interval since the last significant hospitalization was increased to 12 months, only 16 of 119 (13.4%) would not be considered to be HCA. In all of them, CPE harbored OXA-48. Of these, at least 2 patients with CO OXA-48-producing *K. pneumoniae* urinary tract infections were household members of individuals infected with or colonized by CPE or who had been hospitalized in units with ongoing CPE transmission as their sole healthcare relationship.

Among the 150 cases of carbapenemase-producing *K. pneumoniae*, 124 were OXA-48 producers. Of these, 54 were typed and found to belong to 6 different clones: 16 isolates belonged to ST405, 31 to ST11, 4 to ST323, and the remaining 3 belonged to 3 different clones by Diversilab but were not typed by MLST. These 3 predominant clones matched the major clones detected in hospital samples. Cumulative curves of ST405 and ST11 detected in samples obtained from nonhospitalized patients paralleled those found in the hospital (Figure 2).

Twenty-one patients had a CO CPE BSI. All blood cultures were requested at the ER. Fifteen episodes (71.4%) were caused by *K. pneumoniae*, 4 (19%) by *Serratia marcescens*, 1 by

Table 1. Frequency, Distribution, and Main Epidemiological Features of Clinical Isolates of CPE in Microbiological Samples Requested by Primary Care Physicians From a Healthcare District in Northern Madrid

	2010	2011	2012	2013	2014 (January–July)	Total
Enterobacteriaceae	3712	3630	3352	3905	2432	17031
KP (KP/Enterobacteriaceae %)	453 (12.2)	496 (13.6)	451 (13.4)	552 (14)	327 (13.4)	2279 (13.4)
CPE (CPE/Enterobacteriaceae %)	1 (0.03)	6 (0.17)	15 (0.45)	16 (0.41)	23 (0.95)	61 (0.36)
CP-KP (CP-KP/CPE %)	0 (0)	4 (66.7)	14 (93)	12 (66.7)	20 (87)	50 (82)
OXA	0	4	11	13	18	46
VIM	0	2	4	3	5	14
KPC	1	0	0	0	0	1
Urine	1	5	15	15	21	57
Other samples	0	1	0	1	2	4
Prior CPE colonization/infection (Prior CPE/CPE %)	0 (0)	0 (0)	2 (13.3)	4 (25)	8 (34.8)	14 (23)
Healthcare-associated ^a (Friedman [16] criteria) (%)	1 (100)	4 (66.7)	7 (58.3)	8 (66.7)	7 (46.7)	27 (57.4)
Hospitalization within 90 d	1	4	7	6	5	23
Hemodialysis	0	0	0	0	0	0
Outpatient IV therapy	0	0	0	0	0	0
Home wound care	0	0	0	0	0	0
Nursing home/LTCF	0	1	1	2	5	9
Healthcare-associated ^a (modified criteria) ^b (%)	1 (100)	5 (83.3)	11 (84.8)	9 (75)	11 (84.6)	37 (78.7)

Abbreviations: CPE, carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*; KP, *Klebsiella pneumoniae*; CP-KP, carbapenemase-producing *K. pneumoniae*; IV, intravenous; LTCF, long-term care facility.

^a Among patients without prior history of CPE infection/colonization.

^b Includes history of hospitalization in the previous year.

Table 2. Frequency, Distribution, and Main Epidemiological Features of Clinical Isolates of CPE in Microbiological Samples Requested at the Emergency Room of a Tertiary Academic Center in Northern Madrid

	2010	2011	2012	2013	2014 (January–July)	Total
Enterobacteriaceae	468	714	965	1108	761	4016
KP (KP/Enterobacteriaceae %)	54 (11.5)	99 (13.9)	136 (14.1)	192 (17.3)	118 (15.5)	599 (14.9)
CPE (CPE/Enterobacteriaceae %)	1 (0.21)	12 (1.68)	38 (3.42)	49 (4.42)	24 (3.15)	119 (2.98)
CP-KP (CP-KP/CPE %)	0 (0)	12 (100)	27 (81.8)	40 (81.6)	21 (87.5)	100 (84)
OXA	0	11	25	45	22	103
VIM	1	1	8	4	2	15
NDM	0	0	0	1	1	1
Urine	1	7	21	31	16	76
Blood	0	3	8	6	4	21
Other samples	0	2	4	12	4	22
Prior CPE colonization/infection (Prior CPE/CPE %)	0 (0)	3 (25)	9 (27.3)	20 (40.8)	15 (62.5)	47 (39.5)
Healthcare-associated ^a (Friedman [16] criteria) (%)	1 (100%)	9 (100)	17 (70.9)	25 (86.2)	6 (66.7)	58 (80.6)
Hospitalization within 90 d	1	9	20	21	5	56
Hemodialysis	0	1	2	1	0	4
Outpatient IV therapy	0	2	8	7	0	17
Home wound care	0	0	0	0	0	0
Nursing home/LTCF	1	1	4	7	1	14
Healthcare-associated ^b (modified criteria) ^b (%)	1 (100%)	9 (100%)	22 (91.7)	27 (93.1)	7 (77.8)	66 (91.7)

Abbreviations: CPE, carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*; KP, *Klebsiella pneumoniae*; CP-KP, carbapenemase-producing *K. pneumoniae*; IV, intravenous; LTCF, long-term care facility.
^a Among patients without prior history of CPE infection/colonization.
^b Includes history of hospitalization in the previous year.

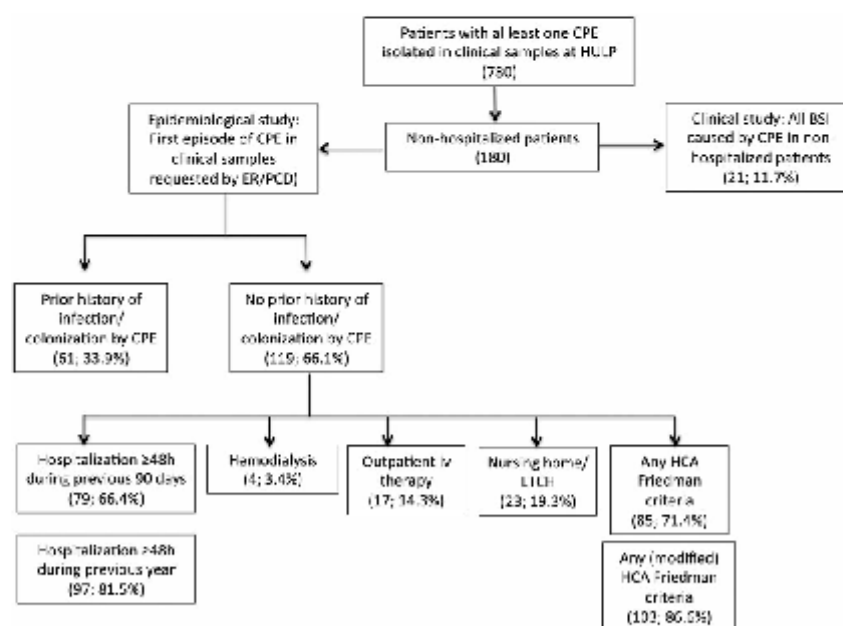


Figure 1. Flow chart of patients included in the study and distribution of factors associated with healthcare among them. Abbreviations: BSI, bloodstream infection; CPE, Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*; HCA, healthcare-associated; HULP, hospital universitario La Paz; LTCF, long-term care facility.

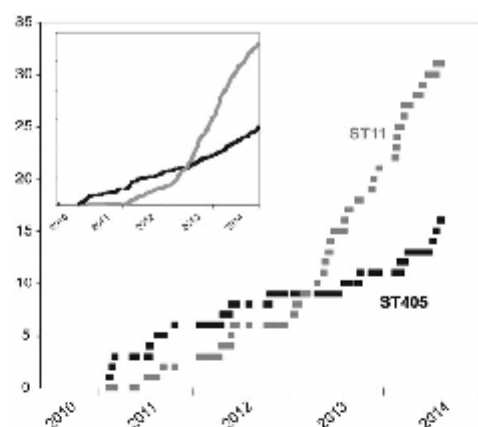


Figure 2 Cumulative distribution of isolates of *K. pneumoniae* OXA-48 belonging to ST405 (black) and ST11 (grey) sequence types in samples from ER and PCP compared with hospital isolates (inset).

Enterobacteriaceae, and 1 by *Klebsiella oxytoca*. The *bla*_{OXA-48} gene was identified in 15 (71.4%) isolates, and the *bla*_{VIM} gene was identified in the remaining 6 (28.6%). Median age at onset of infection was 77 (range, 49–90), and most of the patients were male (18 of 21; 85.8%). Median Charlson score was 4 (range, 1–11). Seven (33.3%) were oncohematological patients, and 6 (28.6%) had other types of cancer. Prior rectal colonization was known in 5 (23.8%) patients, and the median time from rectal colonization to infection was 11 days (range, 7–114 days). Systemic antibiotic exposure within 90 days before the onset of infection was documented in 15 (71.4%) patients, whereas hospitalization for more than 48 hours was observed in 13 (62%) patients. Median Pitt score at onset of infection was 2 (range, 0–4). Three patients (14.3%) were in septic shock at the onset of infection, and 5 patients had severe sepsis (23.8%). Nine (42.9%) BSIs had a urinary source, whereas 2 patients each (9.5%) had a surgical site, catheter, or intra-abdominal source, respectively. In 4 (19%) patients, bacteremia was apparently primary. Thirty-day crude mortality was 23.9% (5 of 21). Eighteen patients received appropriate therapy in a median time of less than 1 day (0–3 days). Sixteen patients (16 of 21) received adequate therapy in a median time of 3 days (0–6 days) since onset of bacteremia. Detailed features of patients with CO BSI caused by CPE are presented in Table 3.

DISCUSSION

We found that more than 20% of all clinical samples positive for CPE at our institution were obtained from nonhospitalized patients. This finding depicts the existence of a pool of nonhospitalized patients at risk of developing infections by CPE, as a

consequence of persistent gastrointestinal colonization by these microorganisms. It is worth noting that this pool of patients colonized by CPE can be considered one of the main reservoirs for the spread of these resistance genes in the community. In addition, because these patients might need further hospitalization, they could be responsible for further transmission within the hospital too. Given their epidemiological relevance and the paucity of available information about CO CPE infections, antimicrobial resistance surveillance programs should probably increase their focus on this epidemiological setting.

It is remarkable that almost 30% of patients with CO CPE infections did not fulfill any of the Friedman [16] criteria for HCA infections and would therefore be classified as CA. Because prolonged gastrointestinal colonization can occur, it is reasonable to increase the interval between infection onset and previous hospitalization to better identify HCA CPE infections. Indeed, if the previously mentioned interval was increased to 1 year, almost 90% of CO CPE infections in our series would be considered to be HCA. Therefore, from an epidemiological perspective, our study suggests that the most widely used criteria for classifying infections as HCA might not be precise enough in the case of CPE.

Even after increasing the interval between the onset of infection and prior hospitalization, 10% of CO CPE infections—all of which were caused by OXA-48-producing *K. pneumoniae*—would not fulfill the criteria for HCA. It is interesting to note that 2 of the patients without any classic risk factors for HCA infections had been taking care of other patients or had close contact in an environment where CPE were circulating and, thus, should be considered to have been transmitted within the household. Further research into the risk of transmission of CPE to household contacts (human or animal) is definitely needed.

Overall, OXA-48- and VIM-producing *Enterobacteriaceae* were detected in a relatively similar number of patients at our institution. However, among CO CPE infections, the predominance of OXA-48-producing *Enterobacteriaceae* is surprising. Whether this predominance is related to a survival advantage of *bla*_{OXA-48} gene carriers, to the high horizontal transfer of the *bla*_{OXA-48} gene, or other unidentified reasons remains unknown and also deserves further research [22–24].

To the best of our knowledge, this is the largest series of CO CPE BSIs reported to date. From a clinical perspective, although the most frequent sample among nonhospitalized individuals with suspected CPE infections was the urine, BSIs accounted for more than one third of all of the episodes in which CPE were identified in clinical samples requested at the ER. Indeed, more than 15% of all CPE BSIs in our institution had a CO, which is higher than that which has been described by Daikos et al [8]. Among patients with BSI, the most frequently identified source was the urinary tract. Nevertheless, as recently

Table 3. Clinical Features of Patients With Community-Onset Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae Bloodstream Infections

	Age/ Gender (M/F)	Comorbidity	Neutropenia	Prior Infection/ Colonization	Severity at Presentation (Pitt Score)	Source	Microorganism (Carbapenemase)	Empiric Therapy	Definitive Therapy	Time to Appropriate Therapy	Time to Adequate Therapy	Death at 30 d	Death at 6 months
1	63/M	Lymphoma (allo-BMT)	Y	N	Septic shock (2)	Intra-abdominal	<i>Moraxella pneumoniae</i> (VM)	Amlinac	Tigecycline + amikacin	0	0	N	Y (90 d)
2	76/M	Diabetes	N	N	Sepsis	Respiratory	<i>Moraxella oxydoca</i> (VM)	Meropenem + amikacin	Meropenem + ciprofloxacin	0	0	N	N
3	66/M	Lymphoma	N	Y	Sepsis (3)	Catheter	<i>Senftenbergia</i> (VM)	Meropenem	Meropenem + amikacin	0	4	N	N
4	64/M	Lymphoma, HIV, diabetes, COPD	N	N	Severe sepsis (2)	Urinary	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (OXA-48)	Meropenem	Meropenem + ceftriaxone	0	6	N	N
5	61/M	Chronic kidney disease (hemodialysis), diabetes	N	N	Sepsis	Intra-abdominal	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (OXA-48)	Meropenem	Meropenem + amikacin	0	3	N	Y (32 d)
6	77/M	Chronic kidney disease, connective-tissue disease	N	N	Severe sepsis (3)	Skin and soft tissue	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (OXA-48)	Amlinac	Meropenem + tigecycline	1	6	N	Y (36 d)
7	75/M	Coronary artery disease, COPD, dementia	N	N	Sepsis (3)	Skin and soft tissue	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (OXA-48)	Meropenem	Meropenem + levofloxacin	1	2	Y (14 d)	
8	48/F	Cancer	N	N	Sepsis (1)	Catheter	<i>Enterobacter cloacae</i> (VM)	Cefepime		No appropriate therapy	No adequate therapy	N	N
9	90/M	Cancer	N	N	Sepsis (2)	Urinary	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (OXA-48)	Rifampin		No appropriate therapy	No adequate therapy	Y (14 d)	
10	76/M	Cancer, cerebrovascular disease, chronic kidney disease	N	N	Severe sepsis (1)	Urinary (prostatitis)	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (OXA-48)		Meropenem + amikacin	1	1	N	N
11	65/M	Cancer, diabetes, cerebrovascular disease	N	Y	Severe sepsis (2)	Urinary	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (OXA-48)	Meropenem	Meropenem + ceftriaxone	0	1	N	N
12	66/M	Chronic renal disease	N	N	Sepsis (1)	Urinary	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (OXA-48)	Meropenem	Meropenem + amikacin	0	1	N	Y (39 d)
13	60/M	Diabetes, chronic kidney disease	N	N	Septic shock (2)	Urinary	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (OXA-48)	Meropenem	Meropenem + amikacin	1	1	Y (19 d)	
14	77/M	Cancer	Y	N	Severe sepsis (4)	Primary	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (OXA-48)	Meropenem	Meropenem	0	No adequate therapy	Y (1 d)	
15	66/F	Lymphoma	N	N	Sepsis (2)	Primary	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (OXA-48)		Meropenem	3	No adequate therapy	N	N
16	82/M	Lymphoma, diabetes, COPD	Y	N	Sepsis (1)	Primary (febrile neutropenia)	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (OXA-48)	Meropenem	Ciprofloxacin + gentamicin	1	2	N	Y (45 d)
17	59/M	Lymphoma	Y	Y	Sepsis (2)	Primary (febrile neutropenia)	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (OXA-48)	Meropenem	Meropenem + ceftriaxone	0	1	Y (24 d)	
18	82/F	Lymphoma	Y	Y	Septic shock (4)	IV catheter	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (OXA-48)	Meropenem + amikacin	Aztreonam + ciprofloxacin	0	3	N	N
19	60/M	Cerebrovascular disease, chronic kidney disease	N	N	Sepsis (3)	Urinary	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (OXA-48)	Meropenem	Meropenem + amikacin	0	3	N	N
20	82/M	Diabetes, COPD, connective-tissue disease	N	N	Sepsis (3)	Urinary (prostatitis)	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (OXA-48)	Meropenem	Meropenem + amikacin	0	3	N	N
21	66/M	Cancer, diabetes, chronic kidney disease	N	Y	Sepsis (1)	Urinary	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (OXA-48)	Meropenem + ceftriaxone	Meropenem + amikacin	1	3	N	Y (35 d)

Abbreviations: allo-BMT, allogeneic bone marrow transplant; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; HIV, human immunodeficiency virus; IV, intravenous.

described, a significant proportion of BSIs did not have an identifiable source [2]. It is interesting to note that 30-day crude mortality in patients with CO BSI caused by CPE in our study was slightly over 20%, which is significantly lower than in most series of CPE BSIs reported to date [25]. We believe that observed mortality is accurate because we had proof of life of all patients classified as 30-day survivors (results of a blood test, radiological exam, or a nonmissed doctor's appointment). The predominance of low-risk sources, such as urine, the existence of an ongoing antimicrobial stewardship program actively targeting CPE BSI, and host-related factors are circumstances that might have influenced the lower-than-expected 30-day crude mortality among patients with CO CPE BSI.

The main limitations of our study are derived from its retrospective design. Although it is unlikely that the most relevant epidemiological data (ie, Friedman [16] criteria) were missed, this could have happened with subtler epidemiological information, such as household or pet contacts. Unfortunately, this study does not provide definitive evidence of individual risk factors for these types of infections, because we did not use any control group. From the clinical standpoint, there are some limitations with regard to describing the features of the least severe infections because differentiating colonization from true infection retrospectively was expected to be problematic. A prospective design would, unquestionably, provide more relevant clinical data on this subset of CO CPE infections.

CONCLUSIONS

To summarize, CO CPE infections are an important subgroup of all CPE infections at our institution. Although most were HCA, no association with healthcare was found in almost one tenth of the cases, suggesting the transmission of CPE in the community. The most frequent CO CPE infections are urinary tract infections, which can present as BSIs. Our study emphasizes the importance of prompt identification and management of patients at risk of contracting these CO CPE infections.

Acknowledgments

Financial support. This study was supported by Instituto de Salud Carlos III (Spanish Ministry of Health) grants PI14/01832 (to J. R. P.-P.) and PI13/01218 (to J. M.).

Potential conflicts of interest. All authors: No reported conflicts. All authors have submitted the ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest.

References

- Parra C, Pita de V, Rodríguez Bato J, Miró JM. Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*: the end of the antibiotic era? *Enferm Infect Microbiol Clin* 2014; 32(suppl 4):1-3.
- Páho-Pardo JR, Villar SS, Ramos Ramos JC, Pita de V. Infections caused by carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*: risk factors, clinical features and prognosis. *Enferm Infect Microbiol Clin* 2014; 32(suppl 4):41-8.
- Oteo J, Hernández JM, Espasa M, et al. Emergence of OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* and the novel carbapenemases OXA-244 and OXA-245 in Spain. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68:217-21.
- Oteo J, Saez D, Bautista V, et al. Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in Spain in 2012. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57:6344-7.
- Condéelis F, Gómez-Gil R, Gómez-Sánchez P, Mingorance J. Detection and characterization of *Enterobacteriaceae* producing meta-lactamases in a tertiary-care hospital in Spain. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16:181-3.
- Páho-Pardo JR, Ruiz-Carmacosa G, Navarro C, et al. Infections caused by OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* in a tertiary hospital in Spain in the setting of a prolonged, hospital-wide outbreak. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68:99-106.
- Seam N, Oteo J, Carrillo R, et al. Intehospital spread of NDM-7-producing *Klebsiella pneumoniae* belonging to ST437 in Spain. *Int J Antimicrob Agents* 2015; 46:169-73.
- Dakos GL, Tsakouli S, Tsourelidis IS, et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: lowering mortality by antibiotic combination schemes and the role of carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58:2522-8.
- Tamarello M, Treccarichi EM, De Rosa FG, et al. Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: differences in therapy and mortality in a multicenter study. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70:2133-43.
- López-Cerón L, Almirante B. Epidemiology of infections caused by carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*: reservoirs and transmission mechanisms. *Enferm Infect Microbiol Clin* 2014; 32(suppl 4):10-6.
- Zimmerman JS, Anon MV, Bollob-Abram T, et al. Duration of carriage of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* following hospital discharge. *Am J Infect Control* 2013; 41:190-4.
- Laupland KB, Church DL. Population-based epidemiology and microbiology of community-onset bloodstream infections. *Clin Microbiol Rev* 2014; 27:647-64.
- Kaiser RM, Castanheira M, Jones RN, et al. Trends in *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-positive *K. pneumoniae* in US hospitals: report from the 2007-2009 SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013; 76:596-601.
- Healy M, Huang J, Bitner T, et al. Microbial DNA typing by automated repetitive-sequence-based PCR. *J Clin Microbiol* 2005; 43:199-207.
- López-Camacho E, Reston Z, Ruiz-Carmacosa G, et al. Design of clone-specific probes from genome sequences for rapid PCR-typing of outbreak pathogens. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20:C891-3.
- Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, et al. Health care-associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Ann Intern Med* 2002; 137:791-7.
- Chadson MR, Pompei P, Allen RL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1967; 40:373-83.
- McCabe WR, Jackson G. Gram-negative bacteremia. *Arch Intern Med Am Med Assoc* 1982; 110:856-64.
- Chow JW, Yu VL. Combination antibiotic therapy versus monotherapy for Gram-negative bacteremia: a commentary. *Int J Antimicrob Agents* 1999; 11:7-12.
- Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992; 102:688-94.
- Rodríguez Bato J, Cisneros JM, Cabos-Tiguera N, et al. Diagnosis and antimicrobial treatment of invasive infections due to multidrug-resistant *Enterobacteriaceae*. Guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology. *Enferm Infect Microbiol Clin* 2015; 33:337e1-337e21.
- Poirat L, Potron A, Nordmann P. OXA-48-like carbapenemases: the phantom menace. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67:597-606.
- Woodford N, Tutton JF, Livermore DM. Multiresistant Gram-negative bacteria: the role of high-risk clones in the dissemination of antibiotic resistance. *FEMS Microbiol Rev* 2011; 35:736-55.
- Potron A, Poirat L, Nordmann P. De-repressed transfer properties leading to the efficient spread of the plasmid encoding carbapenemase OXA-48. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58:467-71.
- Cisneros JM, Cabos-Reinos J, Pajó-Ruiz M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of patients with bacteremia. Guidelines of the Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. *Enferm Infect Microbiol Clin* 2007; 25:11-30.



Antimicrobial Agents
and Chemotherapy®

CLINICAL THERAPEUTICS



Ceftazidime-Avibactam as Salvage Therapy for Infections Caused by Carbapenem-Resistant Organisms

Elizabeth Temkin,^a Julian Torre-Cisneros,¹ Bojana Beovic,^b Natividad Benito,^{c,d} Maddalena Giannella,^e Raúl Gilarranz,^f Cameron Jeremiah,^g Belén Loeches,^h Isabel Machuca,ⁱ María José Jiménez-Martín,^k José Antonio Martínez,^l Marta Mora-Rillo,^h Enrique Navas,^m Michael Osthoff,ⁿ Juan Carlos Pozo,^o Juan Carlos Ramos Ramos,^b Marina Rodríguez,^o Miguel Sánchez-García,^k Pierluigi Viale,^p Michel Wolff,^q Yehuda Carmeli^{a,*}

Department of Epidemiology and Preventive Medicine, Tel Aviv Sourasky Medical Center, Tel Aviv, Israel; Department of Infectious Disease, University Medical Center Ljubljana, Ljubljana, Slovenia; Infectious Diseases Unit, Department of Medicine, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain; Institut d'Investigació Biomèdica Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain; Infectious Diseases Unit, Department of Medical and Surgical Sciences, S. Orsola-Malpighi Hospital, University of Bologna, Bologna, Italy; Department of Clinical Microbiology, Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, Spain; Department of Infectious Diseases, St Vincent's Hospital, Melbourne, Australia; Infectious Diseases Unit, Hospital Universitario La Paz-IdIPAZ, Madrid, Spain; Department of Infectious Diseases, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, Spain; Instituto Maimónides de Investigación Biomédica, Universidad de Córdoba, Córdoba, Spain; Critical Care Department, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, Spain; Department of Infectious Diseases, Hospital Clinic, IDIBAPS, Barcelona University, Barcelona, Spain; Infectious Diseases Department, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, Spain; Division of Infectious Diseases and Hospital Epidemiology, University Hospital Basel, Basel, Switzerland; Department of Critical Care Medicine, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, Spain; Department of Medical Surgical Sciences, Alma Mater Studiorum University of Bologna, Bologna, Italy; Centre Hospitalier Universitaire Bichat-Claude Bernard, AP-HP, Paris, France; Université Paris Diderot, Paris, France; Sackler School of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel

ABSTRACT Ceftazidime-avibactam (CAZ-AVI) is a recently approved β -lactam- β -lactamase inhibitor combination with the potential to treat serious infections caused by carbapenem-resistant organisms. Few patients with such infections were included in the CAZ-AVI clinical trials, and clinical experience is lacking. We present a case series of patients with infections caused by carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) or *Pseudomonas aeruginosa* (CRPA) who were treated with CAZ-AVI salvage therapy on a compassionate-use basis. Physicians who had prescribed CAZ-AVI completed a case report form. We used descriptive statistics to summarize patient characteristics and treatment outcomes. We used the Wilcoxon rank sum test and Fisher's exact test to compare patients by treatment outcome. The sample included 36 patients infected with CRE and two with CRPA. The most common infections were intra-abdominal. Physicians categorized 60.5% of patients as having life-threatening infections. All but two patients received other antibiotics before CAZ-AVI, for a median of 13 days. The median duration of CAZ-AVI treatment was 16 days. Twenty-five patients (65.8%) concurrently received other antibiotics to which their pathogen was nonresistant *in vitro*. Twenty-eight patients (73.7%, 95% confidence interval [CI], 56.9 to 86.6%) experienced clinical and/or microbiological cure. Five patients (20.8%) with documented microbiological cure died, whereas 10 patients (71.4%) with no documented microbiological cure died ($P = 0.01$). In three-quarters of cases, CAZ-AVI (alone or combined with other antibiotics) cured infections caused by carbapenem-resistant organisms, 95% of which had failed previous therapy. Microbiological cure was associated with improved survival. CAZ-AVI shows promising clinical results for infections for which treatment options are limited.

KEYWORDS carbapenem resistance, case series, ceftazidime-avibactam

Received 13 September 2016 Returned for modification 29 September 2016 Accepted 8 November 2016

Accepted manuscript posted online 28 November 2016

Citation Temkin E, Torre-Cisneros J, Beovic B, Benito N, Giannella M, Gilarranz R, Jeremiah C, Loeches B, Machuca I, Jiménez-Martín MJ, Martínez JA, Mora-Rillo M, Navas E, Osthoff M, Pozo JC, Ramos Ramos JC, Rodríguez M, Sánchez-García M, Viale P, Wolff M, Carmeli Y. 2017. Ceftazidime-avibactam as salvage therapy for infections caused by carbapenem-resistant organisms. *Antimicrob Agents Chemother* 61:e01964-16. <https://doi.org/10.1128/AAC.01964-16>

Copyright © 2017 American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Address correspondence to Yehuda Carmeli, yehudac@tmc.gov.il.

Downloaded from <http://aac.asm.org/> on January 25, 2017 by Yehuda Carmeli

Ceftazidime-avibactam (CAZ-AVI), a β -lactam- β -lactamase inhibitor combination, was approved by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) in February 2015 (1). It is indicated for the treatment of complicated urinary tract infection (cUTI) and complicated intra-abdominal infection (cIAI) (in combination with metronidazole) in adults with limited or no other therapeutic options. A promising characteristic of CAZ-AVI is its potential to treat infections caused by carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) or carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* (CRPa). Avibactam recovers the activity of ceftazidime by inhibiting Ambler class A, class C, and some class D β -lactamases, including the KPC and OXA-48 carbapenemases; CAZ-AVI is not active against metallo- β -lactamases (MBLs), such as NDM, IMP, and VIM (2, 3). In an *in vitro* study that included 276 meropenem-nonsusceptible *Klebsiella* species isolates, 98.9% were susceptible to CAZ-AVI (4). In a second study, 67.4% of 396 meropenem-nonsusceptible *P. aeruginosa* isolates were susceptible to CAZ-AVI (5). A third study reported 100% susceptibility to CAZ-AVI among 133 non-carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* isolates in which the mechanism of carbapenem resistance was extended-spectrum β -lactamase (ESBL) and/or AmpC production together with porin deficiency (6).

Clinical data on the efficacy of CAZ-AVI against carbapenem-resistant organisms in humans are scarce. In phase II trials (7, 8) and recently completed phase III trials (9, 10) of CAZ-AVI to treat cUTI and cIAI, the comparator drug was a carbapenem; therefore, patients with infections caused by carbapenem-resistant organisms were excluded. In a pathogen-directed open-label phase III trial (the REPRISE trial) comparing CAZ-AVI to the best available therapy for treatment of cUTI and cIAI caused by ceftazidime-resistant Gram-negative organisms (11), few patients with carbapenem-resistant infections met the trial's inclusion criteria. Among the 292 *Enterobacteriaceae* isolates recovered from 288 patients in the REPRISE trial, only nine harbored non-MBL carbapenemases: six KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates and three OXA-48-producing *K. pneumoniae* isolates (12). In an effort to amass data about the effectiveness of CAZ-AVI against carbapenem-resistant organisms, we present a case series of patients with infections caused by CRE or CRPa who were treated with CAZ-AVI salvage therapy on a compassionate-use basis. Our primary aim was to evaluate three outcomes: clinical cure at the end of treatment, microbiological cure at the end of treatment, and all-cause in-hospital mortality. Our secondary aim was to identify predictors of cure and of survival.

RESULTS

Sample. Of the 25 physicians contacted, 17 responded and 15 contributed data for at least one patient with an infection caused by CRE or CRPa that was sensitive to CAZ-AVI, for a total of 38 patients. Included patients had been treated in Europe and Australia in the years 2013 to 2016. Fifteen patients came from a single hospital in Spain that had an outbreak of KPC-producing *K. pneumoniae*; the characteristics of this strain have been previously described (13). Thirty-six patients (94.7%) received CAZ-AVI as salvage therapy after treatment with other antibiotics had failed; in the other two patients, CAZ-AVI was the first antibiotic chosen because no other appropriate treatment was available. Three patients were treated at institutions where CAZ-AVI clinical trials were conducted, but they were treated on a compassionate-use basis because they met the trial's exclusion criteria.

Organisms. Thirty-four patients were infected with *Klebsiella pneumoniae*, one with *Klebsiella oxytoca*, one with *Escherichia coli*, and two with *P. aeruginosa*. Antimicrobial susceptibilities are presented in Table 1. All isolates but one were classified by the local laboratories as resistant to imipenem. In the patient with an imipenem-susceptible carbapenemase-producing organism (OXA-48-producing *E. coli*), treatment with imipenem had resulted in microbiological failure. All isolates were resistant to ceftazidime alone, with MICs ranging from 8 to ≥ 64 μ g/ml. Only 14 of 34 isolates tested (41.2%) were susceptible to colistin. Table 2 summarizes the MICs of carbapenems in the 33 isolates for which carbapenem susceptibility was reported quantitatively. One patient

TABLE 1 Antimicrobial susceptibility of isolates from patients with carbapenem-resistant infections treated with compassionate-use CAZ-AVI

Antibiotic	No. of isolates tested ^a	% Susceptible
Imipenem	36	2.8 ^b
Meropenem	33	0.0
Ceftazidime	38	0.0
Colistin	34	41.2
Gentamicin	37	51.4
Amikacin	38	31.6
Tigecycline	32	62.5
Fosfomycin	29	55.2

^aSample included 34 *K. pneumoniae*, 1 *K. oxytoca*, 1 *E. coli*, and 2 *P. aeruginosa* isolates.

^bPatient with OXA-48-producing *E. coli* who had failed imipenem treatment (MIC not reported).

with KPC-producing *K. pneumoniae* with an imipenem MIC of <2 and a meropenem MIC of 2 had failed treatment with a multidrug regimen that included meropenem; carbapenem treatment was not tried in the other two patients with imipenem MICs of 2. Exact results of disk diffusion testing for CAZ-AVI susceptibility were available for all but five isolates, with zone diameters ranging from 21 to 32 mm for *Enterobacteriaceae* and from 20 to 23 mm for *P. aeruginosa*. (FDA breakpoints are 21 mm and 18 mm, respectively [14].)

Patient characteristics and prior treatment. Patients' demographic and clinical characteristics are shown in Table 3. All but two patients had received antibiotics before CAZ-AVI (median, 3 drugs) and had failed treatment. Among those who received prior antibiotics, the median duration of treatment before CAZ-AVI was started was 13 days. The most commonly prescribed agents were tigecycline ($n = 26$), meropenem ($n = 18$), gentamicin ($n = 16$), fosfomycin ($n = 14$), and colistin ($n = 11$).

CAZ-AVI treatment. Characteristics of CAZ-AVI treatment are presented in Table 3. The minimum length of treatment was 3 days. Twenty-four patients (63.2%) were given the standard dose of CAZ-AVI throughout their treatment (2 g ceftazidime–0.5 g avibactam every 8 h). Fourteen patients with renal impairment received adjusted doses. Twenty-five patients (65.8%) were treated concurrently with at least one other antibacterial to which their organism was nonresistant *in vitro*; the most common agents were tigecycline ($n = 11$), amikacin ($n = 9$), and fosfomycin ($n = 4$).

Outcomes. Treatment outcomes are presented in Fig. 1. Twenty-eight patients (73.7%; 95% confidence interval [CI], 56.9 to 86.6%) experienced clinical and/or documented microbiological cure at the end of treatment. All-cause in-hospital mortality was 39.5% (95% CI, 24.0 to 56.6%). Ten patients died during their hospitalization because of treatment failure, such that infection-related mortality was 26.3% (95% CI, 13.4 to 43.1%). Among these 10 patients, the median time from the start of CAZ-AVI treatment to death was 19 days (interquartile range [IQR], 7 to 31 days). Six of them were still receiving CAZ-AVI within 1 day of their death. Nine of the 13 patients (69.2%) who received CAZ-AVI as monotherapy achieved clinical and/or microbiological cure,

TABLE 2 MICs (in $\mu\text{g/ml}$) of carbapenems in 33 isolates for which susceptibility was reported quantitatively

Organism and antibiotic ^a	No. of isolates with MIC of:			
	<2	2	4 to 8	>8
<i>Enterobacteriaceae</i>				
Imipenem ($n = 29$)	1	2	2	24
Meropenem ($n = 27$)	0	1	2	24
<i>P. aeruginosa</i>				
Imipenem ($n = 2$)	0	0	0	2
Meropenem ($n = 1$)	0	0	0	1

^a%, number of isolates.

TABLE 3 Characteristics of patients with carbapenem-resistant infections treated with compassionate-use CAZ-AVI

Characteristic	Value (n = 38) ^a
Demographic characteristics	
Age in yr, median (IQR) ^b	61 (47–67)
Male sex	25 (65.8)
Location before hospitalization	
Home	33 (86.8)
Transferred from another hospital	5 (13.2)
Comorbidities	
Transplant recipient	5 (13.2)
Diabetes mellitus	8 (21.1)
Immunosuppression ^c	10 (26.3)
Renal disease	7 (18.4)
Cardiovascular disease	11 (28.9)
McCabe score of >1	19 (50.0)
Infection characteristics	
Organism and carbapenemase	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	
KPC	22
OXA-48	12
<i>Klebsiella oxytoca</i> (KPC)	1
<i>Escherichia coli</i> (OXA-48)	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2
Hospital-acquired infection	34 (89.5)
Bacteremia	26 (68.4)
Polymicrobial infection	11 (29.0)
Life-threatening infection (high risk of death within 30 days)	23 (60.5)
Antibiotics before CAZ-AVI	
Received antibiotics before CAZ-AVI for this infection	36 (94.7)
Days of antibiotic treatment before CAZ-AVI, median (IQR)	13 (7–31)
No. of antibiotics before CAZ-AVI, median (IQR)	3 (3–4)
Other treatments before CAZ-AVI	
Surgery to remove the source of infection	16 (42.1)
Removal of foreign body involved in infection	9 (23.7)
Clinical status at start of CAZ-AVI treatment	
Mechanical ventilation	14 (36.8)
Vasopressor support	17 (44.7)
Unconscious	12 (31.6)
CAZ-AVI treatment	
Days of treatment, median (IQR)	16 (14–21)
Extended infusion	36 (94.7)
Concurrent antibiotic treatment ^d	25 (65.8)
Received standard CAZ-AVI dose	24 (63.2)

^aValues are number (%) of patients unless indicated otherwise.^bIQR, Interquartile range.^cImmunosuppression was defined as posttransplant, chemotherapy in past 6 weeks, systemic steroids (>20 mg of prednisone) or other immunosuppressive agents in past 2 weeks, absolute neutrophil count of <500/ μ L, or HIV/AIDS.^dDuring CAZ-AVI treatment, patient received another antibiotic to which organism was nonresistant *in vitro*.

compared to 19 out of 25 patients (76.0%) given a concurrent antibiotic with *in vitro* activity against their pathogen ($P = 0.71$).

For three of the four patients with documented microbiological failure, the repeat positive isolates were tested for susceptibility to CAZ-AVI; none had developed CAZ-AVI resistance. Two patients with documented microbiological cure of infections caused by KPC-producing *K. pneumoniae* experienced a relapse, one at 16 days and the other at 30 days after the end of both CAZ-AVI treatment and discharge from the hospital. In the first case, the isolate remained susceptible to CAZ-AVI by disk diffusion testing and the patient experienced clinical and microbiological cure of the relapse infection following dual therapy with CAZ-AVI and gentamicin. In the second case, the relapse isolate was

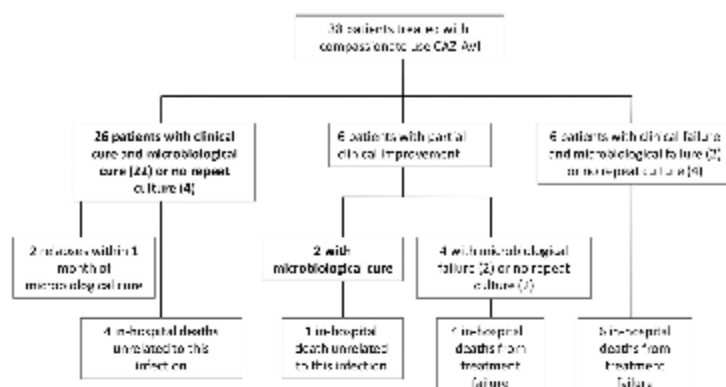


FIG 1 Outcomes of patients with carbapenem-resistant infections treated with compassionate-use CAZ-AVI.

not tested for CAZ-AVI susceptibility; repeat CAZ-AVI treatment was not considered because of the patient's poor prognosis, and the patient died 73 days after infection onset of causes not directly related to the infection.

Table 4 presents treatment outcomes according to infection site. Among the 38 patients, there were 46 infections, not including secondary bacteremia. Eighteen of the 46 infections (39.1%) were either cAI or cUTI, indications for which CAZ-AVI was approved; 13 patients had only cAI or cUTI, with or without bacteremia. All-cause mortality was 14.3% in patients with primary or central-line associated bacteremia and 42.3% in patients with any bacteremia. Five out of 24 patients (20.8%) with documented microbiological cure died (of causes unrelated to the infection), whereas 10 of 14 patients (71.4%) with no documented microbiological cure died ($P = 0.01$).

Table 5 compares characteristics of patients by treatment outcome. Patients treated for a longer time with other antibiotics prior to CAZ-AVI administration were less likely to experience clinical cure ($P = 0.06$) and microbiological cure ($P = 0.01$). Among patients infected with *Enterobacteriaceae*, survival was higher in patients with KPC carbapenemase than in those with OXA-48: 17 of 23 patients (73.9%) with KPC-producing organisms survived until discharge, compared to 5 of 13 patients (38.5%)

TABLE 4 Outcomes of patients with carbapenem-resistant infections treated with compassionate-use CAZ-AVI, by infection site

Infection site ^a	Total no. of cases	No. (%) of cases with:			Patients with:				Mortality among patients with microbiological cure	
		Bacteremia	Life-threatening infection	Documented microbiological cure	Clinical cure	95% CI	In-hospital death	95% CI		
All patients	38	26 (68.4)	23 (60.5)	24 (63.2)	26 (68.4)	51.3–82.5	15 (39.5)	24.0–56.6	5 (20.8)	7.1–42.2
Intra-abdominal	15	11 (73.3)	8 (53.3)	6 (40.0)	10 (66.7)	38.4–88.2	6 (40.0)	16.3–67.7	1 (16.7)	0.4–64.1
Pneumonia ^b	7	6 (85.7)	5 (71.4)	3 (42.9)	3 (42.9)	9.9–81.6	5 (71.4)	29.0–96.3	1 (33.3)	0.8–90.6
Skin and soft tissue	4	3 (75.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	0.6–80.6	2 (50.0)	6.8–93.2	0 (0.0)	0.0–97.5
Urinary tract	3	2 (66.7)	1 (33.3)	2 (66.7)	2 (66.7)	9.4–99.2	2 (66.7)	9.4–99.2	1 (50)	1.3–98.7
Primary or catheter-associated bacteremia	7	7 (100)	7 (100)	7 (100.0)	7 (100)	59.0–100	1 (14.3)	0.4–57.9	1 (14.3)	0.4–57.9
Any bacteremia	26	26 (100)	20 (76.9)	18 (69.2)	18 (69.2)	48.2–85.7	11 (42.3)	23.4–63.1	4 (22.2)	6.4–47.6
Endocarditis	2	1 (50.0)	1 (50.0)	2 (100.0)	2 (100.0)	15.8–100	1 (50.0)	1.3–98.7	1 (50)	1.3–98.7
Osteomyelitis	3	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (66.7)	2 (66.7)	9.4–99.2	1 (33.3)	0.8–90.6	0 (0.0)	0.0–84.2
Surgical site infection	2	1 (50.0)	2 (100)	1 (50.0)	1 (50.0)	1.3–98.7	1 (50.0)	1.3–98.7	0 (0.0)	0.0–97.5
Other ^c	3	1 (33.3)	2 (66.7)	3 (100)	2 (66.7)	9.4–99.2	1 (33.3)	0.8–90.6	1 (33.3)	0.8–90.6

^aPatients may have multiple infection sites.

^bPneumonia cases included 6 cases of ventilator-associated pneumonia and 1 case of hospital-acquired pneumonia.

^cOther infection types (1 patient each) were ventriculitis/subdural abscess, prosthetic joint infection, and mucositis.

TABLE 5 Comparison of characteristics of patients with carbapenem-resistant infections treated with compassionate-use CAZ-AVI by treatment outcome^a

Characteristic	Clinical cure		Documented microbiological cure		Survival to hospital discharge		P value
	Yes (n = 26)	No (n = 12)	Yes (n = 24)	No (n = 14)	Yes (n = 23)	No (n = 15)	
Age in yr, median (IQR)	54 (46–63)	62 (58–69)	63 (48–70)	58 (46–63)	54 (47–66)	61 (44–68)	0.68
Male sex	17 (65.4)	8 (66.7)	14 (58.3)	11 (78.6)	16 (69.6)	9 (60.0)	0.73
McCabie score of >1	14 (53.9)	5 (41.7)	14 (58.3)	5 (35.7)	12 (52.2)	7 (46.7)	1.00
Days of antibiotic treatment before CAZ-AVI, median (IQR)	9 (5–17)	21 (10–50)	8 (3–16)	29 (11–45)	10 (5–20)	15 (6–31)	0.38
No. of antibiotics before CAZ-AVI, median (IQR)	3 (2–3)	3 (3–6)	3 (2–3)	3 (3–6)	3 (2–4)	3 (2–4)	0.75
Life-threatening infection	15 (57.7)	8 (66.7)	14 (58.3)	9 (64.3)	12 (52.2)	11 (73.3)	0.31
Carbapenemase ^b							
KPC	17 (65.0)	6 (50.0)	18 (75.0)	5 (41.7)	17 (77.3)	6 (42.9)	0.07
OXA-48	8 (32.0)	5 (45.5)	6 (25.0)	7 (58.3)	5 (22.7)	8 (57.1)	
Polymicrobial infection	6 (23.1)	5 (41.7)	4 (16.7)	7 (50.0)	6 (26.1)	5 (33.3)	0.72
ICU or CCU as sole infection site (with or without bacteremia)	10 (38.5)	3 (25.0)	7 (29.2)	6 (42.9)	9 (39.1)	4 (26.7)	0.50
Bacteremia	18 (69.2)	8 (66.7)	18 (75.0)	8 (57.1)	15 (65.2)	11 (73.3)	0.73
Surgery to remove the source of infection before or during CAZ-AVI	13 (50.0)	6 (50.0)	11 (45.8)	8 (57.1)	12 (52.2)	7 (46.7)	1.00
Mechanical ventilation at start of CAZ-AVI	8 (30.8)	9 (50.0)	8 (33.3)	6 (42.9)	5 (21.7)	9 (60.0)	0.04
On vasopressors at start of CAZ-AVI	11 (42.3)	6 (50.0)	10 (41.7)	7 (50.0)	8 (34.8)	9 (60.0)	0.19
Unconscious at start of CAZ-AVI	6 (23.1)	6 (50.0)	6 (25.0)	6 (42.9)	4 (17.4)	8 (53.3)	0.03
Concurrent active antibiotic treatment	18 (69.2)	7 (58.3)	16 (66.7)	9 (64.3)	14 (60.9)	11 (73.3)	0.50
Received standard CAZ-AVI dose	17 (65.4)	8 (66.7)	15 (62.5)	9 (64.3)	15 (65.2)	9 (60.0)	1.00

^aValues are n (% of patients unless indicated otherwise).^bAmong patients with Enterobacteriaceae infections.^cDuring CAZ-AVI treatment, patient received another antibiotic to which the organism was not resistant *in vitro*.

with OXA-48 producers ($P = 0.07$). These 2 groups of patients did not differ by the proportion with life-threatening infection ($P = 0.73$) or high McCabe score ($P = 0.50$). Neither of the two cases of relapse occurred in patients with OXA-48; one of the four cases of documented microbiological failure occurred in a patient with OXA-48.

Six patients (15.8%) developed adverse events that were attributed to CAZ-AVI. Blood alkaline phosphatase increased in two patients; nausea/vomiting, *Clostridium difficile*-associated diarrhea, convulsions, and disorientation progressing to stupor occurred in one patient each.

DISCUSSION

The proportion of Gram-negative infections caused by carbapenem-resistant strains is increasing. According to U.S. surveillance systems, carbapenem resistance in nosocomial infections caused by *Klebsiella* spp. rose from 1.6% in 2001 to 10.4% in 2011 (15). Regional differences in resistance are striking: in the 2014 report of the EARS-Net European surveillance system, the proportion of *Klebsiella* spp. isolated from blood or cerebrospinal fluid that was carbapenem resistant ranged from 0.0% in Norway, Sweden, Finland, and Estonia to 62.3% in Greece (16).

Treatment options for carbapenem-resistant organisms are limited; they include primarily colistin, aminoglycosides, tigecycline (for CRE only), fosfomycin, and double-carbapenem therapy. A recent systematic review by Falagas et al. of 20 nonrandomized studies compared mortality following different antibiotic regimens for CRE infections (17). Mortality was variously defined as 28- or 30-day mortality, in-hospital mortality, infection-related mortality, or unspecified. Mortality associated with the most common treatment regimens was up to 57% for colistin alone, up to 80% for tigecycline alone, up to 64% for colistin-tigecycline, up to 50% for gentamicin-tigecycline, and up to 67% for combined therapy with colistin and a carbapenem. While colistin has been considered the mainstay of therapy for carbapenem-resistant infections (18), colistin resistance among CRE isolates has increased (19). In our study, 59% of tested isolates were colistin resistant. Although we lack information about the laboratory methods used at each study site, and some methods for colistin susceptibility testing are flawed (with inaccurate results more likely to be false-susceptible than false-resistant) (20), these test results are relevant because they influenced the decision to use CAZ-AVI. The rationale behind double-carbapenem therapy for carbapenem-resistant organisms is that ertapenem, which is more easily hydrolyzed by carbapenemases, saturates these enzymes so that higher concentrations of the second carbapenem are available to treat the infection. Two recent articles summarized the outcomes of 29 patients who received double-carbapenem therapy for infections caused by carbapenem-resistant *K. pneumoniae*; clinical success was achieved in 16 cases (55%) (21, 22).

In our study, 73.7% of patients with infections caused by CRE or CRPa who received salvage therapy with CAZ-AVI experienced clinical and/or microbiological cure, and all-cause in-hospital mortality was 39.5%. Among those cured were patients with infections at difficult-to-treat sites, such as endocarditis and osteomyelitis, for which CAZ-AVI has not been studied. Mortality among patients with bacteremia was 42%. In previous studies, all-cause mortality from CRE bacteremia ranged from 19% (among patients given combination therapy that included a carbapenem) to 94% (23–28). In our study, microbiological cure was a predictor of survival: 79% of patients with negative cultures at the end of treatment survived until discharge. Among the 21% of patients who achieved microbiological cure but did not survive, mortality was attributed to other, non-infection-related causes. The delayed onset of CAZ-AVI treatment was associated with worse clinical and microbiological outcomes. Minimizing CAZ-AVI use in order to prevent the emergence of resistance is critical; however, waiting to exhaust all other (and potentially more toxic) treatment options before resorting to CAZ-AVI may reduce a patient's likelihood of being cured.

We found that having an infection caused by an OXA-48-producing pathogen, as opposed to a KPC-producing pathogen, was a predictor of mortality; the association did not reach statistical significance ($P = 0.07$), likely because of the small sample size.

OXA-48 does not hydrolyze ceftazidime efficiently and does not usually cause ceftazidime resistance. However, most OXA-48-producing isolates are resistant to ceftazidime due to coproduction of ESBL enzymes (29). Because ESBLs are well inhibited by avibactam and OXA-48 is partly inhibited by avibactam (30), the higher mortality observed in patients infected with OXA-48 producers is unexpected and intriguing. We do not have further details on the strains that can shed light on this finding, and further studies are warranted.

Shields et al. recently published a single-center case series of 37 patients with CRE infections treated with CAZ-AVI for at least 3 days (31). In contrast to our study, in which 95% of patients received CAZ-AVI as salvage therapy, CAZ-AVI was the first drug used to treat CRE infections in Shields' study. CAZ-AVI was administered as monotherapy in 70% of patients. Fifty-nine percent of patients experienced clinical success, defined as survival without recurrence at 30 days, clinical improvement, and negative cultures within 7 days of the start of treatment. Thirty-day all-cause mortality was 24%. Because of differences in how outcomes were defined, the results of Shields' study and ours are not directly comparable. Notably, three patients in Shields' study developed CAZ-AVI resistance following 10 to 19 days of treatment. A study of KPC-producing *Enterobacteriaceae* demonstrated the *in vitro* selection of CAZ-AVI-resistant mutants, primarily via alterations to the *bla_{KPC}* Ω loop (32). In our study, when CAZ-AVI susceptibility testing was repeated in 1 of 2 patients with relapse of infection and 3 of 4 patients with documented microbiological failure, no resistance was detected.

We found two additional clinical studies of CAZ-AVI treatment for carbapenem-resistant infections. The first was a case report of a 64-year-old woman who received compassionate-use CAZ-AVI for bacteremia caused by KPC-producing *K. pneumoniae* that did not respond to colistin and dual-carbapenem therapy. She was treated successfully with CAZ-AVI and ertapenem (22). The second was a case series of three patients (aged 72 to 89 years) with CRE bacteremia that had not responded to previous antibiotics. All three achieved clinical and microbiological cure following monotherapy with CAZ-AVI (33).

In our case series, there were six adverse events that were attributed to CAZ-AVI, three of which were severe. One patient who received CAZ-AVI in combination with two other antibiotics developed *C. difficile* infection during treatment. Like nearly all antibiotics, CAZ-AVI alters the normal flora of the colon, predisposing patients to *C. difficile* infection, as has been shown in healthy volunteers given CAZ-AVI (34). The risk of *C. difficile* infection following CAZ-AVI treatment appears to be low: only three of 1,204 (0.2%) patients treated with CAZ-AVI in three phase III clinical trials developed *C. difficile* infection (9–11). There were two neurological adverse events in our case series: convulsions and disorientation with progression to stupor. While it is not clear if these events were related to CAZ-AVI use or to other factors, the neurotoxic effects of cephalosporins are described mostly in the elderly and in patients with renal impairment or prior neurologic disease (35). Both patients in our study who developed neurotoxicity were aged 70 years or over, with normal renal function.

The main limitation of this study, as with any case series, is the lack of a concurrent control group; comparison is to the published experience summarized above. Comparison to a concurrent control group is problematic because of the potential for selection bias, confounding by indication, and confounding by time to treatment. A second limitation is that the experience with CAZ-AVI in the context of compassionate use may not be generalizable to the population of patients who may be candidates for CAZ-AVI treatment. Patients in compassionate-use programs often have severe acute illness or comorbidities that make them ineligible for clinical trials, increasing their risk of adverse outcomes (36). On the other hand, a sample of such patients may be biased toward clinical success: physicians may be more likely to request compassionate-use drugs for patients with a favorable underlying diagnosis, and immortal time bias may be present, as patients need to survive long enough for the drug to arrive. A third limitation is that two-thirds of patients received CAZ-AVI concurrently with other antibiotics with *in vitro* activity against their pathogen. In these patients, it is difficult to

ascertain whether the clinical success was associated with CAZ-AVI, the concurrent antibiotic, or the combination of both. However, when we compared patients who received CAZ-AVI monotherapy to those who were given additional antibiotics, the proportions cured were similar; thus, we believe CAZ-AVI had a major role in the cure. Finally, the small sample size may have precluded us from identifying significant predictors of clinical cure, microbiological cure, and mortality.

In summary, we have presented a case series of patients treated with CAZ-AVI for carbapenem-resistant infections on a compassionate-use basis. The majority of patients had life-threatening infections, some in difficult-to-cure sites, and 95% of them had failed previous antibiotic treatments. Three-quarters of the patients experienced clinical and/or microbiological cure following CAZ-AVI treatment. CAZ-AVI shows promising clinical results for infections for which treatment options are extremely limited.

MATERIALS AND METHODS

Data collection. When data for this paper were collected, CAZ-AVI was not approved for use in the European Union. Upon our request, AstraZeneca (a codeveloper of CAZ-AVI) contacted physicians to whom they had provided compassionate-access CAZ-AVI to treat carbapenem-resistant infections and invited them to participate in the study. AstraZeneca had no further involvement. Twenty-five physicians agreed to participate and were sent case report forms. To be eligible for inclusion, patients must have received at least one dose of CAZ-AVI in the context of compassionate use. Data collected included patient demographic characteristics, comorbidities and McCabe score (37), a description of the infection treated by CAZ-AVI (including an antibiogram), treatment with other antibiotics before or concurrently with CAZ-AVI, reasons for using CAZ-AVI, details of CAZ-AVI treatment, adverse events, the clinical and microbiological response, and relapse of infection.

Microbiological methods. Each hospital conducted antibiotic susceptibility testing according to its own protocols. We report susceptibility as it was interpreted by the local laboratories. All sites tested for susceptibility to CAZ-AVI by disk diffusion; results were interpreted according to the breakpoints set by the FDA (14). Plasma concentrations of ceftazidime and avibactam were not assessed during the course of treatment.

Statistical methods. The main outcome variables were clinical response at the end of treatment, microbiological response at the end of treatment, and all-cause in-hospital mortality. Clinical response was classified as cure, partial improvement, or treatment failure resulting in death and was analyzed as cure versus partial improvement or treatment failure. Microbiological response was classified as a negative culture, positive culture, or culture not repeated and was analyzed as documented cure (negative culture) versus positive culture or culture not repeated. Patient characteristics measured as continuous variables were summarized by median and interquartile range; categorical variables were summarized as proportions. The McCabe score was treated as a dichotomous variable, with a score of >1 indicating underlying disease with death expected within 5 years. Patient characteristics were compared by outcome using the Wilcoxon rank sum test for continuous variables and Fisher's exact test for categorical variables. Analyses were performed using Stata version 13 (Stata Corporation, College Station, TX).

ACKNOWLEDGMENTS

E.T. and Y.C. were responsible for the study design, literature search, data analysis, and writing of the article. All other authors contributed cases to the case series, assisted with data analysis and writing, and reviewed the manuscript.

AstraZeneca provided the list of physicians who contributed cases to this study; AstraZeneca did not initiate, design, or fund this study, nor was it involved in data analysis or writing of the article. J.T.-C. has received unrestricted grants for educational activities from AstraZeneca. N.B. has received honoraria from AstraZeneca for development of educational presentations, consultancy tasks, and/or for the payment of travel/accommodations for scientific purposes. Y.C. has received funds from AstraZeneca in the form of consulting fees, research grants, and speaker's honoraria. All other authors have no interests to declare.

This work was not supported by any external funding agency. Coauthors J.T.-C. and N.B. are funded by the Ministerio de Economía y Competitividad, Instituto de Salud Carlos III, cofinanced by the European Development Regional Fund (ERDF) "A way to achieve Europe," Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI RD12/0015).

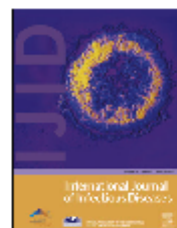
REFERENCES

1. U.S. Food and Drug Administration. 26 February 2015. FDA approves new antibiotic drug Avycaz. FDA news release. U.S. FDA, Silver Spring, MD. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm435629.htm>. Accessed 13 September 2016.
2. Zhanel GG, Lawson CD, Adam H, Schweizer F, Zelenitsky S, Lagacé-Wiens PR, Denisuk A, Rubinstein E, Gin AS, Hoban DJ, Lynch JP, III, Karlowesky JA. 2013. Ceftazidime-avibactam: a novel cephalosporin/ β -lactamase inhibitor combination. *Drugs* 73:159–177. <https://doi.org/10.1007/s40265-013-0013-7>.
3. van Duin D, Bonomo RA. 2016. Ceftazidime/avibactam and ceftolozane/tazobactam: second-generation β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations. *Clin Infect Dis* 63:234–241. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw243>.
4. Castanheira M, Mills JC, Costello SE, Jones RN, Sader HS. 2015. Ceftazidime-avibactam activity tested against *Enterobacteriaceae* isolates from U.S. hospitals (2011 to 2013) and characterization of β -lactamase-producing strains. *Antimicrob Agents Chemother* 59:3509–3517. <https://doi.org/10.1128/AAC.0163-15>.
5. Sader HS, Castanheira M, Farrell DJ, Flamm RK, Jones RN. 2015. Ceftazidime-avibactam activity when tested against ceftazidime-nonsusceptible *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia marcescens*, and *Pseudomonas aeruginosa* from United States medical centers (2011–2014). *Diagn Microbiol Infect Dis* 83:389–394. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2015.06.008>.
6. Dupont H, Gaillat O, Goetgheluck AS, Plassart C, Emond JP, Lecuru M, Gaillard N, Dardouri S, Lemaire B, Girard de Courtilles M, Cattor V, Mammeri H. 2015. Molecular characterization of carbapenem-nonsusceptible *Enterobacteriaceae* isolates collected during a prospective interregional survey in France and susceptibility to the novel ceftazidime-avibactam and aztreonam-avibactam combinations. *Antimicrob Agents Chemother* 60:215–221. <https://doi.org/10.1128/AAC.01559-15>.
7. Vazquez JA, González Patzán LD, Stricklin D, Duttaroy DD, Kraidy Z, Lipka J, Sable C. 2012. Efficacy and safety of ceftazidime-avibactam versus imipenem-cilastatin in the treatment of complicated urinary tract infections, including acute pyelonephritis, in hospitalized adults: results of a prospective, investigator-blinded, randomized study. *Curr Med Res Opin* 28:1921–1931. <https://doi.org/10.1185/03007995.2012.748653>.
8. Lucasti C, Popescu I, Ramesh MK, Lipka J, Sable C. 2013. Comparative study of the efficacy and safety of ceftazidime/avibactam plus metronidazole versus meropenem in the treatment of complicated intra-abdominal infections in hospitalized adults: results of a randomized, double-blind, phase II trial. *J Antimicrob Chemother* 68:1183–1192. <https://doi.org/10.1093/jac/dks23>.
9. Mazuski JE, Gasink LB, Armstrong J, Broadhurst H, Stone GG, Rank D, Llorrens L, Newell P, Pachi J. 2016. Efficacy and safety of ceftazidime-avibactam plus metronidazole versus meropenem in the treatment of complicated intra-abdominal infection—results from a randomized, controlled, double-blind, phase 3 program. *Clin Infect Dis* 62:1380–1389. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw133>.
10. Wagenlehner FM, Sobel JD, Newell P, Armstrong J, Huang X, Stone GG, Yates K, Gasink LB. 2016. Ceftazidime-avibactam versus doripenem for the treatment of complicated urinary tract infections, including acute pyelonephritis: RECAPTURE, a phase 3 randomized trial program. *Clin Infect Dis* 63:754–762. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw378>.
11. Carmeli Y, Armstrong J, Laud PJ, Newell P, Stone G, Wardman A, Gasink LB. 2016. Ceftazidime-avibactam or best available therapy in patients with ceftazidime-resistant *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa* complicated urinary tract infections or complicated intra-abdominal infections (REPRISE): a randomised, pathogen-directed, phase 3 study. *Lancet Infect Dis* 16:661–673. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30004-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30004-4).
12. Mendes RE, Castanheira M, Woosley LN, Costello SE, Stone GG, Flamm RK, Jones RN. 2015. β -Lactamase characterization of baseline *Enterobacteriaceae* (ENT) from a phase 3 trial of ceftazidime-avibactam (CAZ-AVI) for the treatment of infections caused by CAZ-nonsusceptible (NS) pathogens, abstr 1176. *Abstr IDWeek* 2015, San Diego, CA. <https://idsa.confex.com/idsa/2015/webprogram/Paper53048.html>. Accessed 13 September 2016.
13. Gonzalez-Padilla M, Torre-Cisneros J, Rivera-Espinar F, Pontes-Moreno A, Lopez-Cerero L, Pascual A, Natera C, Rodriguez M, Salcedo I, Rodriguez-Lopez F, Rivero A, Rodriguez-Baño J. 2015. Gentamicin therapy for sepsis due to carbapenem-resistant and colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 70:905–913. <https://doi.org/10.1093/jac/dku432>.
14. Actavis. 2015. Avycaz package insert. Actavis, Parsippany, NJ. http://www.allergan.com/assets/pdf/avycaz_pi. Accessed 13 September 2016.
15. Centers for Disease Control and Prevention. 2013. Vital signs: carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 62:165–170.
16. European Centre for Disease Prevention and Control. 2016. Antimicrobial resistance interactive database (EARS-Net). http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial-resistance-and-consumption/antimicrobial_resistance/database/Pages/database.aspx. Accessed 13 September 2016.
17. Falagas ME, Lourida P, Poulakakis P, Rafailidis PI, Tansarli GS. 2014. Antibiotic treatment of infections due to carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: systematic evaluation of the available evidence. *Antimicrob Agents Chemother* 58:654–663. <https://doi.org/10.1128/AAC.01222-13>.
18. Pogue JM, Ortwein JK, Kaye KS. 2015. Optimal usage of colistin: are we any closer? *Clin Infect Dis* 61:1778–1780. <https://doi.org/10.1093/cid/civ723>.
19. van Duin D, Doi Y. 2015. Outbreak of colistin-resistant, carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: are we at the end of the road? *J Clin Microbiol* 53:3116–3117. <https://doi.org/10.1128/JCM.01399-15>.
20. Dafopoulou K, Zarkotou O, Dimitroulia E, Hadjichristodoulou C, Gennimata V, Pourmaras S, Tsakris A. 2015. Comparative evaluation of colistin susceptibility testing methods among carbapenem-nonsusceptible *Klebsiella pneumoniae* and *Acinetobacter baumannii* clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 59:4625–4630. <https://doi.org/10.1128/AAC.00868-15>.
21. Cprk JB, Gallagher JC. 2015. Ertapenem-containing double-carbapenem therapy for treatment of infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 60:669–673. <https://doi.org/10.1128/AAC.01569-15>.
22. Camargo JF, Simkins J, Beduschi T, Tekin A, Aragon L, Pérez-Cardona A, Prado CE, Morris MI, Abbo LM, Cantón R. 2015. Successful treatment of carbapenemase-producing pandrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 59:5903–5908. <https://doi.org/10.1128/AAC.00655-15>.
23. Villegas MV, Pallares CJ, Escandón-Vargas K, Hernández-Gómez C, Correa A, Álvarez C, Rosso F, Matta L, Luna C, Zurita J, Mejía-Villatoro C, Rodríguez-Noriega E, Seas C, Cortés M, Guzmán-Suárez A, Guzmán-Blanco M. 2016. Characterization and clinical impact of bloodstream infection caused by carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in seven Latin American countries. *PLoS One* 11:e0154092. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154092>.
24. Balkan IL, Aygün G, Aydın S, Mutcali SI, Kara Z, Kuzkucu M, Midilli K, Şenem V, Aras S, Yemişen M, Mete B, Özars R, Saltoğlu N, Tabak F, Öztürk R. 2014. Blood stream infections due to OXA-48-like carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*: treatment and survival. *Int J Infect Dis* 26:51–56. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2014.05.012>.
25. Ben-David D, Kordevari R, Kellar N, Tal I, Marzel A, Gal-Mor O, Maor Y, Rahav G. 2012. Outcome of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Clin Microbiol Infect* 18:54–60. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03478.x>.
26. Chang HJ, Hsu PC, Yang CC, Kuo AI, Chia JH, Wu TL, Lee MH. 2011. Risk factors and outcomes of carbapenem-nonsusceptible *Escherichia coli* bacteremia: a matched case-control study. *J Microbiol Immunol Infect* 44:125–130. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2010.06.001>.
27. Tumbarello M, Trancanichi EM, De Rosa FG, Giannella M, Giacobbe DR, Bassetti M, Losito AR, Bartoletti M, Del Bono V, Corcione S, Maiuro G, Todeschi S, Calani L, Cardellino CS, Spanu T, Marchese A, Ambretti S, Cauda R, Viscoli C, Viale P, ISGR-SITA (Italian Study Group on Resistant Infections of the Società Italiana Terapia Antinfettiva). 2015. Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: differences in therapy and mortality in a multicentre study. *J Antimicrob Chemother* 70:2133–2143. <https://doi.org/10.1093/jac/dkv086>.
28. Daikos GL, Tsakris A, Tsouvolakis LS, Anyfantis I, Psichogiou M, Argyropoulou A, Stefanou I, Sypsa V, Miriagou V, Nopka M, Georgiadou S, Markogiannakis A, Goukos D, Skoutelis A. 2014. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: lowering mortality by antibiotic combination schemes and the role of carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother* 58:2322–2328. <https://doi.org/10.1128/AAC.02166-13>.

29. Poiriel L, Potron A, Nordmann P. 2012. OXA-48-like carbapenemases: the phantom menace. *J Antimicrob Chemother* 67:1597–1606. <https://doi.org/10.1093/jac/dks121>.
30. Lagacé-Wiens P, Walkty A, Karlowsky JA. 2014. Ceftazidime-avibactam: an evidence-based review of its pharmacology and potential use in the treatment of Gram-negative bacterial infections. *Core Evid* 9:13–25. <https://doi.org/10.2147/CE.S40698>.
31. Shields RK, Potoski BA, Haidar G, Hao B, Doi Y, Chen L, Press EG, Kreiswirth BN, Clancy CJ, Nguyen MH. 13 September 2016. Clinical outcomes, drug toxicity and emergence of ceftazidime-avibactam resistance among patients treated for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *Clin Infect Dis* pii: ciw636. Epub ahead of print.
32. Livermore DM, Warner M, Jamrozny D, Mushtaq S, Nichols WW, Mustafa N, Woodford N. 2015. In vitro selection of ceftazidime-avibactam resistance in Enterobacteriaceae with KPC-3 carbapenemase. *Antimicrob Agents Chemother* 59:5324–5330. <https://doi.org/10.1128/AAC.00678-15>.
33. Wu G, Abraham T, Lee S. 2016. S. Ceftazidime-avibactam for treatment of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae bacteremia. *Clin Infect Dis* 63: 1147–1148. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw491>.
34. Rashid MJ, Rosenberg S, Panagiotidis G, Löfdal KS, Weintraub A, Nord CE. 2015. Ecological effect of ceftazidime/avibactam on the normal human intestinal microbiota. *Int J Antimicrob Agents* 46:60–65. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2015.02.027>.
35. Grill MF, Maganti R. 2008. Cephalosporin-induced neurotoxicity: clinical manifestations, potential pathogenic mechanisms, and the role of electroencephalographic monitoring. *Ann Pharmacother* 42:1843–1850. <https://doi.org/10.1345/aph.1L307>.
36. Rosenblatt M, Kuhlík B. 2015. Principles and challenges in access to experimental medicines. *JAMA* 313:2023–2024. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.4135>.
37. McCabe WR, Jackson GG. 1962. Gram negative bacteremia. I. Etiology and ecology. *Arch Intern Med* 110:845–847.

Accepted Manuscript

Title: CLINICAL EFFICACY OF
CEFTAZIDIME/AVIBACTAM VERSUS OTHER ACTIVE
AGENTS FOR THE TREATMENT OF BACTEREMIA DUE
TO CARBAPENEMASE-PRODUCING
ENTEROBACTERIACEAE IN HEMATOLOGIC PATIENTS



Authors: Juan J. Castón, Isabel Lacort, Pilar Martín-Dávila,
Belén Loeches, Salvador Tabares, Liz Temkin, Julián
Torre-Cisneros, José R. Paño

PII: S1201-9712(17)30106-6
DOI: <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.ijid.2017.03.021>
Reference: IJID 2910

To appear in: *International Journal of Infectious Diseases*

Received date: 23-12-2016
Revised date: 22-3-2017
Accepted date: 31-3-2017

Please cite this article as: Castón Juan J, Lacort Isabel, Martín-Dávila Pilar, Loeches Belén, Tabares Salvador, Temkin Liz, Torre-Cisneros Julián, Paño José R. CLINICAL EFFICACY OF CEFTAZIDIME/AVIBACTAM VERSUS OTHER ACTIVE AGENTS FOR THE TREATMENT OF BACTEREMIA DUE TO CARBAPENEMASE-PRODUCING ENTEROBACTERIACEAE IN HEMATOLOGIC PATIENTS. *International Journal of Infectious Diseases* <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2017.03.021>

This is a PDF file of an unedited manuscript that has been accepted for publication. As a service to our customers we are providing this early version of the manuscript. The manuscript will undergo copyediting, typesetting, and review of the resulting proof before it is published in its final form. Please note that during the production process errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

ACCEPTED MANUSCRIPT

CLINICAL EFFICACY OF CEFTAZIDIME/AVIBACTAM VERSUS OTHER ACTIVE AGENTS FOR THE TREATMENT OF BACTEREMIA DUE TO CARBAPENEMASE-PRODUCING ENTEROBACTERIACEAE IN HEMATOLOGIC PATIENTS

Running title: Bacteremia due to Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae

Authors: Juan J. Castón¹, Isabel Lacort², Pilar Martín-Dávila³, Belén Loeches⁴, Salvador Tabares⁵, Liz Temkin⁶, Julián Torre-Cisneros^{1*}, José R. Paño^{4,7}, ,

Author Affiliations: ¹Infectious Diseases Unit, Hospital Universitario Reina Sofía-IMIBIC, Córdoba, Spain; ²UGC of Pediatric and Specialties Unit, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, Spain; ³Infectious Diseases Service, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, Spain; ⁴Infectious Diseases and Clinical Microbiology Unit, Hospital Universitario La Paz-IDIPAZ, Madrid, Spain; ⁵Department of Hematology, Hospital Universitario Reina Sofía-IMIBIC, Córdoba, Spain; ⁶Division of Epidemiology and Preventive Medicine, Tel Aviv Sourasky Medical Center, Tel Aviv, Israel; ⁷Present address: Division of Infectious Diseases Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa"-IIS Aragón, Zaragoza, Spain; ;

***Corresponding autor and reprints:** Julián Torre-Cisneros. Phone and fax: +34-011636; E-mail: julian.torre.sspa@juntadeandalucia.es

Highlights

- The majority of CPE corresponded to OXA-48 isolations.
- CPE bacteremia is associated with high mortality in hematologic patients.
- Mortality was associated with septic shock and higher Pitt score
- Therapy with ceftazidime/avibactam was not associated with increased survival
- Patients who received ceftazidime/avibactam had higher clinical cure rates

Abstract

Objectives: The primary objective was to describe clinical features, treatment and outcomes in patients with carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (CPE) bacteremia. Additionally,

patients treated with ceftazidime/avibactam (study group) were compared to the rest of the patients (comparator group) to determine the influence of the treatment in both crude mortality and clinical cure.

Methods: Multicenter and retrospective study that included patients with hematologic malignancies who had CPE bacteremia. A bivariate analysis was performed to compare the clinical variables between the study group and the control group.

Results: 31 patients were included. Bacteremia was considered primary in 14 (45%) patients. Overall crude mortality at 30 days was 45.2% (n=14). Mortality was more frequent when septic shock (78.6% vs 11.8%; $p > 0.001$) and higher Pitt score (6+14 vs 1.5+4; $p < 0.01$) were present. 8 patients (25.8%) received treatment with ceftazidime/avibactam. No significant differences in crude mortality were found between study and comparator groups ($p = 0.19$). In contrast, patients in study group had higher clinical cure rates than the comparator group within 14 days of initiating treatment (85.7% vs. 34.8%, respectively, $p = 0.031$).

Conclusions: CPE bacteremia is associated with high mortality in patients with hematologic malignancies. Ceftazidime/avibactam may be an effective alternative for treating this patients.

Keywords: Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*, Bloodstream infections, Ceftazidime-avibactam.

INTRODUCTION

Patients with hematologic malignancies are at high risk of *Enterobacteriaceae* bacteremias. In these patients, beta-lactams are widely used for the treatment of these infections.¹ However, the increase in the incidence of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* (CPE) infections may heighten the risk of treatment failure.²⁻³ New antibiotics are therefore necessary for the treatment of these infections.

Ceftazidime/avibactam is a novel combination of β -lactam/ β -lactamase inhibitor that exhibits activity against class A (such as ESBLs, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases), class C (AmpC) and some class D (OXA) β -lactamases.^{4,5} It is not active against metallo- β -lactamase

ACCEPTED MANUSCRIPT

producers.⁶ Our objective was to study whether treatment with ceftazidime/avibactam decreases crude mortality at 30 days in patients with hematologic malignancies or aplastic anaemia with CPE bacteremia.

MATERIALS AND METHODS

Study design and Setting

This multicenter, retrospective, and observational study included consecutive patients with hematologic malignancies who presented with CPE bacteremia from June 2012 to March 2016. The patients were recruited from three centers in Spain and one in Israel.

Inclusion and Exclusion criteria

The inclusion criteria were: i) age >18 years; ii) initiation of empirical treatment within the first 24 hours after blood culture collection (considered day 1); and iii) initiation of targeted treatment within the first 7 days after blood culture collection. Patients who did not receive antibiotic treatment for at least 48 hours and those with polymicrobial bacteremia were excluded.

Definitions

Bacteremia was defined as the isolation of CPE in blood cultures. Treatment was considered as empirical when administered prior to the availability of susceptibility tests and as targeted once the results of the susceptibility tests were available.

Antibiotics were included in the therapeutic regimen according to the clinical judgment of the attending physician. To assign patients to a given therapeutic regimen (both empirical and targeted), the duration of the treatment had to be at least 48 hours, except in patients that died before that time, who were included if they had received at least 24 hours of treatment. The association of ≥ 2 *in vitro* active antibiotics was considered combination treatment. Administration of at least one antibiotic with *in vitro* susceptibility was considered appropriate treatment. Carbapenems were considered active if the minimum inhibitory concentration (MIC) was <8 mcg/mL. Tigecycline was considered inactive in bacteremias of urinary origin.

The primary endpoint was to describe clinical features, treatment and outcomes in patients with CPE bacteremia. Moreover, a comparison between patients treated with ceftazidime/avibactam (study group) and patients who received other antibiotics (comparator group) was performed in order to evaluate differences in: i) crude mortality at 30 days from the day the blood cultures were taken, and ii) clinical cure (resolution of all signs and symptoms of infection) at 14 days after the onset of antibiotic treatment.

The site of the bacteremia was determined according to the criteria of the Centers for Disease Control and Prevention (CDC).⁷ Ceftazidime/avibactam was administered intravenously at the standard dose of 2/0.5 grams every 8 hours. The dose was adjusted in cases of renal failure according to the manufacturer's instructions.⁸

CPE was defined according to CDC criteria.⁹ CPE was identified and susceptibility studies were performed in the microbiology laboratory of each center using the EUCAST cut-off points. Carbapenemases were detected phenotypically and confirmed by polymerase chain reaction (PCR) according to the standards of each local Microbiology laboratory.

Statistical Analysis

Univariate analysis was performed to compare the patients in the study group versus those in the comparator group and to identify factors related to mortality. Fisher's exact test was used for categorical variables and the Mann-Whitney U-test for continuous variables. Statistical significance was defined as $p < 0.05$. The statistical analysis was performed using the SPSS statistical package version 15.0 (Chicago, IL, USA).

The study was approved by the Ethics Committees of each center.

RESULTS

Thirty-one patients with hematologic malignancies and CPE bacteremia were included. The characteristics of the patients are shown in Table 1.

ACCEPTED MANUSCRIPT

No difference was found between the patients in the study group and the patients in the comparator group with regard to baseline disease, severity of presentation, site of bacteremia or empirical treatment used. Nor were any differences found in the distribution of the type of carbapenemase, with OXA-48-type CPE being the most frequent in both groups (Table 1).

All patients received empiric treatment in the first 24 hours after blood cultures were taken. The median number of days between blood cultures and initiation of targeted treatment was 2 days (range 1-7 days). No differences were found between the study group and the comparator group. In 5 patients (16.1%) targeted treatment was not initiated since they died before the results of the blood cultures were available.

Eight patients (25.8%) received treatment with ceftazidime/avibactam. In all cases, this antibiotic was used as a targeted treatment and in combination with other antimicrobials at a median of 2 days from the blood cultures were taken. Most combination treatments included an aminoglycoside ($n = 7$, 87.5%), carbapenems ($n = 3$, 37.5%), fosfomycin ($n = 2$, 25%), tigecycline ($n = 2$; 25%) or colistin ($n = 2$; 25%). The duration of the targeted treatment in these patients was significantly shorter than in the comparator group (8 days vs. 18 days, $p = 0.03$).

Overall mortality at 30 days was 45.2%. Crude mortality at 30 days was 25% ($n = 2$) in the patients of the study group and 52.2% ($n = 12$) in the comparator group. However, no significant differences were found between the two groups ($p = 0.19$). In contrast, the patients who received ceftazidime/avibactam had higher clinical cure rates than the patients in the comparator group within 14 days of initiating treatment (75% vs. 34.8%, respectively, $p = 0.031$).

In the bivariate analysis, the presence of septic shock, unresolved neutropenia and a higher Pitt index score were associated with death. Neither the appropriate empirical treatment nor the combination treatment were associated with lower mortality (Table 2).

In no case was ceftazidime/avibactam discontinued due to adverse effects. In two patients (25%) who developed renal failure during treatment, the dosing was adjusted.

DISCUSSION

This study described a cohort of consecutive adult patients with hematologic malignancies or aplastic anaemia who presented with CPE bacteremia. Our results show an overall mortality at 30 days of 45.2%. This mortality rate is similar to that previously reported in this group of patients¹⁰⁻¹¹ and higher than that reported in bacteremias caused by non-carbapenemase-producing Enterobacteriaceae.¹²⁻¹⁵

In our study, we did not find significant differences in mortality in patients with hematologic malignancies presenting CPE bacteremia who were treated with ceftazidime/avibactam or the other treatments. Although no differences were found, the mortality rate in the patients treated with ceftazidime/avibactam in our series was half that of the patients administered other treatments. This lack of statistical differences in mortality may be due to the small number of patients included in the study. On the other hand, we can not rule out a survivorship bias, since 5 patients did not received targeted treatment as a consequence of a greater survival in the first 48 hours in patients treated with ceftazidime/avibactam.

Nevertheless, the mortality of patients treated with ceftazidime/avibactam remains high. This raises the question of whether this antibiotic is an effective, long-term alternative for the treatment of these infections or if antibiotics with greater activity against these microorganisms are needed.¹⁶ In our opinion, in spite of this high mortality and that future antibiotics with greater activity against CPE may be needed in the future, ceftazidime/avibactam is an encouraging alternative for treating severe infections caused by these microorganisms, which have even higher mortality rates in the absence of other treatment alternatives.

In our study, the patients who received ceftazidime/avibactam had a significantly higher probability of clinical cure at 14 days after initiating antibiotic treatment. Probably, this is the reason for what the duration of the targeted treatment in patients who received ceftazidime/avibactam was significantly shorter than in the comparator group. Nevertheless, these data have to be interpreted with caution since the sample size of the study does not allow adjusting for other possible variables, although it seems reasonable to think that patients with clinical cure will be at lower risk of mortality.

ACCEPTED MANUSCRIPT

In previous studies combination treatment has been associated with a better prognosis in patients with bacteremia caused by carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*.^{11,17-19} However, we found no difference in mortality when comparing the group of patients who received combination therapy to those who received monotherapy. This is probably due to the small sample size, which may also explain why the prognosis did not improve in the patients who received appropriate empirical treatment. Nonetheless, in a recent study including patients with pneumonia or urinary tract infection, combined therapy was not associated with better outcome pointing out the importance of the source of the infection.²⁰

Our study has some limitations, such as its retrospective nature and the small sample size, which do not allow us to draw definitive conclusions about the true impact of ceftazidime/avibactam on the mortality of these patients. To the best of our knowledge, however, this is the first study that has analyzed the clinical impact of ceftazidime/avibactam on the treatment of CPE bacteremia in a population at special risk, such as patients with hematologic malignancies. To determine the actual efficacy of this antibiotic for treating these infections, studies with larger samples will be needed.

Acknowledgements

The authors thank all of the investigators for their participation in this research. The team included Josefina Serrano (Hospital Universitario Reina Sofía-IMIBIC, Córdoba, Spain), Beatriz Díaz and Juan Carlos Ramos (Hospital Universitario La Paz-IDIPAZ, Madrid, Spain), Vered Schechner (Tel Aviv Sourasky Medical Center, Tel Aviv, Israel)

Funding: Supported by Plan Nacional I+D+I 2008-2011 and Instituto de Salud Carlos III, Subdirección General de Redes y Centros de Investigación Cooperativa, Ministerio de Economía y Competitividad, Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI RD12/0015)- co-financed by European Development Regional Fund "A way to achieve Europe"

ACCEPTED MANUSCRIPT

ERDF. This work was partially supported by a grant from the Instituto de Salud Carlos III PI14/01832 to J.R.P.

Transparency declarations: The authors declare that they have no conflict of interests.

Ethical Approval: The research protocol was approved by the Ethics Committee.

REFERENCES

1. Freifeld AG, Bow EJ. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 427-431.
2. Satlin MJ, Calfee DP, Chen L et al. Emergence of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae as causes of bloodstream infections in patients with hematologic malignancies. *Leuk Lymphoma* 2013; 54: 799-808.
3. Hirsch EB, Tam VH. Detection and treatment options for *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases (KPCs): an emerging cause of multidrug-resistant infection. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65:1119-1125.
4. Shields RK, Clancy CJ. Effects of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase subtypes, extended-spectrum beta-lactamases and porin mutations on the vitro activity of ceftazidime-avibactam against carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59: 5793-5797.
5. de Jonge BLM, Karlowsky JA, Kazmierczak KM et al. *In vitro* susceptibility to ceftazidime-avibactam of carbapenem-nonsusceptible Enterobacteriaceae isolates collected during the INFORM global surveillance study (2012-2014). *Antimicrob Agents Chemother* 2016; 60: 3163-3169.
6. Hackel M, Kazmierczak KM, Hoban DJ et al. Assessment of the *in vitro* activity of ceftazidime-avibactam against multidrug-resistant *Klebsiella* spp. collected in the INFORM global surveillance study, 2012 to 2014. *Antimicrob Agents Chemother* 2016; 60: 4677-4683.
7. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control* 2008; 36: 309-332.
8. Acycbaz (Ceftazidime-avibactam). *Prescribing information*. Cincinnati, Ohio. Forest Pharmaceuticals, Inc. 2016.
9. Center for Disease Control and Prevention - Healthcare-associated Infections (HAIs): CRE Definition. <https://www.cdc.gov/hai/organisms/cre/definition.html>.

10. Satlin MJ, Cohen N. Bacteremia due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in neutropenic patients with hematologic malignancies. *Journal of Infection* 2016; 73: 338-345.
11. Tofas P, Skiada A, Angelopoulou M, et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections in neutropenic patients with haematological malignancies or aplastic anaemia: Analysis of 50 cases. *Int J Antimicrob Agents*. 2016; 47(4): 335–9.
12. Zarkotou O, Poumaras S, Tselioti P et al. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* and impact of appropriate antimicrobial treatment. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17:1798-1803.
13. Souli M, Galani I, Antoniadou A et al. An outbreak of infection due to beta-Lactamase *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase 2-producing *K. pneumoniae* in a Greek University Hospital: molecular characterization, epidemiology, and outcomes. *Clin Infect Dis* 2010; 50:364-373.
14. Qureshi ZA, Paterson DL, Potoski BA et al. Treatment outcome of bacteremia due to KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: superiority of combination antimicrobial regimens. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56:2108-2113.
15. Neuner EA, Yeh JY, Hall GS et al. Treatment and outcomes in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2011; 69:357-362.
16. Spellberg B, Bonomo RA. Ceftazidime-Avibactam and Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: "We're Gonna Need a Bigger Boat". *Clin Infect Dis* 2016. Epub ahead of print.
17. Tumbarello M, Viale P, Viscoli C et al. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: importance of combination therapy. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 943-950.
18. Paño JR, Serrano S, Ramos JC et al. Infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: risk factors, clinical features and prognosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014; 32 Suppl 4:41–48.

ACCEPTED MANUSCRIPT

19. Rodríguez-Baño J, Cisneros JM, Cobos-Trigueros N *et al*. Diagnosis and antimicrobial treatment of invasive infections due to multidrug-resistant Enterobacteriaceae. Guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2015; 33:337.e1–21.
20. Maio Carrilho CM, de Oliveira LM, Gaudereto J *et al*. A prospective study of treatment of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections and risk factors associated with outcome. *BM Infect Dis* 2016; 16: 629- 638.

ACCEPTED MANUSCRIPT

Table 1. Characteristics of patients with bacteremia caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae

Characteristics	Ceftazidime- Avibactam (N=8)	Other treatments (N=23)	<i>p value</i>
Hospital			
H Reina Sofía	2 (25%)	6 (26.1%)	
H Ramón y Cajal	2 (25%)	4 (17.4%)	
H La Paz	4 (50%)	11 (47.8%)	
H Tel Aviv	0 (0%)	2 (8.7%)	
Sex, Male	4 (50%)	15 (65.2%)	0.67 ^b

ACCEPTED MANUSCRIPT

Age	61 ± 42 ^a	59 ± 59 ^a	0.63 ^c
Hematologic disease			
	0 (0%)	1 (4.3%)	1.00 ^b
Aplastic anemia	3 (37.5%)	12 (52.2%)	0.68 ^b
Acute leukemia	1 (12.5%)	1 (4.3%)	0.45 ^b
Multiple myeloma	3 (37.5%)	8 (34.8%)	1.00 ^b
Lymphoma	0 (0%)	1 (4.3%)	1.00 ^b
MDS	1 (12.5%)	0 (0%)	0.25 ^b
MPD			
Comorbidities			
	0 (0%)	4 (17.4%)	0.55 ^b
Diabetes	0 (0%)	6 (26.1%)	0.29 ^b
COPD	2 (25%)	0 (0%)	0.06 ^b
CRF	2 (25%)	2 (8.7%)	0.26 ^b
Heart failure			
Microorganism			
<i>K. pneumoniae</i>	6 (85.7%)	19 (82.6%)	1.00 ^b
<i>S. marcescens</i>	0 (0%)	2 (8.7%)	1.00 ^b
<i>E. cloacae</i>	0 (0%)	1 (4.3%)	1.00 ^b
<i>K. oxytoca</i>	1 (14.3%)	1 (4.3%)	0.41 ^b

ACCEPTED MANUSCRIPT

Type of carbapenemase			
OXA 48	5 (62.5%)	14 (60.8%)	1.00 ^b
KPC	3 (37.5%)	9 (40.9%)	1.00 ^b
Source of bacteremia			
Urinary	0 (0%)	1 (4.3%)	1.00 ^b
CVC	1 (12.5%)	5 (21.7%)	1.00 ^b
Respiratory	2 (25%)	4 (17.4%)	0.63 ^b
Intra-abdominal	1 (12.5%)	1 (4.3%)	0.45 ^b
Wound/ulcer	1 (12.5%)	0 (0%)	0.25 ^b
Primary	2 (25%)	12 (52.2%)	0.24 ^b
Other	1 (12.5%)	0 (0%)	0.25 ^b
McCabe			
NF	1 (12.5%)	0 (0%)	0.27 ^b
UF	7 (87.5%)	19 (90.5%)	1.00 ^b
RF	0 (0%)	2 (9.5%)	1.00 ^b
Charlson Index	2.5 ± 7 ^a	2 ± 4 ^a	0.90 ^c
Pitt Index	3 ± 10 ^a	2 ± 14 ^a	0.92 ^c
Prior use of ATB	6 (75%)	21 (91.3%)	0.26 ^b
Neutropenia*	5 (62.5%)	19 (82.6%)	0.33 ^b
Previous days of neutropenia	9 ± 11 ^a	10 ± 29 ^a	0.37 ^c
Grade of neutropenia			
III	0 (0%)	1 (5.3%)	1.00 ^b
IV	5 (100%)	18 (94.7%)	1.00 ^b
MASSC Index, high risk	5 (62.5%)	19 (82.6%)	
Unresolved neutropenia	3 (37.5%)	15 (65.2%)	0.22

ACCEPTED MANUSCRIPT

Kidney failure during treatment	2 (25%)	7 (30.4%)	1.00 ^b
---------------------------------	---------	-----------	-------------------

ACCEPTED MANUSCRIPT

Nosocomial acquisition	6 (75%)	18 (78.3%)	1.00 ^b
Unit			
Critical care	1 (16.7%)	2 (11.1%)	1.00 ^b
Medical	4 (66.7%)	16 (88.9%)	0.25 ^b
Surgical	1 (16.7%)	0 (0%)	0.25 ^b
Length of previous hospital stay (in days)	18 ± 58 ^a	16.5 ± 54 ^a	0.54 ^c
Clinical presentation			
Sepsis	3 (37.5%)	11 (47.8%)	0.69 ^b
Severe sepsis	2 (25%)	2 (8.7%)	0.26 ^b
Septic shock	3 (37.5%)	10 (43.5%)	1.00 ^b
Intervention on site			
Withdrawal CVC	1 (12.5%)	7 (30.4%)	0.64 ^b
Abscess drainage	1 (12.5%)	1 (4.3%)	0.25 ^b
Susceptibility			
Meropenem	3 (37.5%)	13 (56.5%)	0.49
Colistin	3 (37.5%)	13 (56.5%)	0.49
Aminoglycosides	5 (62.5%)	17 (77.3%)	0.12
Tigecycline	4 (57.1%)	16 (84.2%)	0.16
Fosfomycin	2 (28.6%)	7 (38.9%)	1.00

ACCEPTED MANUSCRIPT

Type of empirical treatment			
Carbapenems	7 (87.5%)	20 (87%)	1.00 ^b
Aminoglycosides	4 (50%)	8 (34.8%)	0.67 ^b
BLIBL	1 (12.5%)	2 (8.7%)	1.00 ^b
Tigecycline	1 (12.5%)	3 (13%)	1.00 ^b
Fosfomycin	1 (12.5%)	1 (4.3%)	0.45 ^b
Colistin	1 (12.5%)	1 (4.3%)	0.45 ^b
Empirical treatment			
Appropriate	3 (37.5%)	13 (56.5%)	0.43 ^b
Combination	6 (75%)	12 (52.2%)	0.41 ^b
Targeted treatment			
Received	8 (100%)	18 (78.3%)	0.29 ^b
Combination	8 (100%)	17 (94.4%)	1.00 ^b
Clinical cure, 14 d			
	6 (75%)	8 (34.8%)	0.03 ^b
Mortality, 30 d			
	2 (25%)	12 (52.2%)	0.24 ^b

^a Expressed as median (interquartile range); ^b Performed with Fisher's exact test; ^c Performed with Mann-Whitney U test; MDS: Myelodysplastic syndrome; MPD: Myeloproliferative disease; COPD: Chronic obstructive pulmonary disease; CRF: Chronic renal failure; CVC: Central vascular catheter; NF: Nonfatal; UF: Ultimately fatal; RF: Rapidly fatal; ATB: Antibiotics; BLIBL: Beta-lactamase-inhibiting beta-lactams; d: Days. *Neutrophil count <1500 cells/mL at time of blood culture.

ACCEPTED MANUSCRIPT

Table 2. Bivariate analysis of prognostic factors of crude mortality at 30 days

Characteristics	Survivors (N=17)	Non-survivors (N=14)	<i>p value</i>
Hospital			
H Reina Sofía	3 (17.6%)	5 (35.7%)	
H Ramón y Cajal	4 (23.5%)	2 (14.3%)	
H La Paz	10 (58.8%)	5 (35.7%)	
H Tel Aviv	0 (0%)	2 (14.3%)	
Sex, Male	11 (64.7%)	8 (57.1%)	0.72 ^b

ACCEPTED MANUSCRIPT

Age	59 ± 60 ^a	55.5 ± 48 ^a	0.55 ^c
Hematologic disease			
Aplastic anemia	0 (0%)	1 (7.1%)	0.45 ^b
Acute leukemia	6 (35.3%)	9 (64.3%)	0.15 ^b
Multiple myeloma	2 (11.8%)	0 (0%)	0.48 ^b
Lymphoma	9 (52.9%)	2 (14.3%)	0.05 ^b
MDS	0 (0%)	1 (7.1%)	0.45 ^b
MPD	0 (0%)	1 (7.1%)	0.45 ^b
Comorbidities			
Diabetes	2 (11.8%)	2 (14.3%)	1.00 ^b
COPD	3 (17.6%)	3 (21.4%)	1.00 ^b
CRF	2 (11.8%)	0 (0%)	0.48 ^b
Heart failure	2 (11.8%)	2 (14.3%)	1.00 ^b
Microorganism			
<i>K. pneumoniae</i>	12 (75%)	13 (92.9%)	0.33 ^b
<i>S. marcescens</i>	2 (12.5%)	0 (0%)	0.48 ^b
<i>E. cloacae</i>	1 (6.3%)	0 (0%)	1.00 ^b
<i>K. oxytoca</i>	1 (6.3%)	1 (7.1%)	1.00 ^b
Type of carbapenemase			
OXA 48	12 (70.6%)	7 (50%)	0.26 ^b
KPC	5 (29.4%)	7 (50%)	0.24 ^b
Site of bacteremia			
Urinary	0 (0%)	1 (7.1%)	0.45 ^b
CVC	4 (23.5%)	2 (14.3%)	0.66 ^b
Respiratory	1 (5.9%)	5 (35.7%)	0.06 ^b
Intra-abdominal	1 (5.9%)	1 (7.1%)	1.00 ^b

ACCEPTED MANUSCRIPT

Wound/ulcer	0 (0%)	1 (7.1%)	0.45 ^b
Primary	10 (58.8%)	4 (28.6%)	0.14 ^b
Other	1 (5.9%)	0 (0%)	1.00 ^b
McCabe			
NF	1 (5.9%)	0 (0%)	1.00 ^b
UF	16 (94.1%)	10 (83.3%)	0.55 ^b
RF	0 (0%)	2 (16.7%)	0.16 ^b
Charlson Index	3 ± 7 ^a	2 ± 2 ^a	0.06 ^c
Pitt Index	1.5 ± 4 ^a	6 ± 14 ^a	<0.01 ^c
Prior use of ATB	14 (82.4%)	13 (92.9%)	0.60 ^b
Neutropenia*	11 (64.7%)	13 (92.9%)	0.09 ^b
Previous days of neutropenia	9 ± 29 ^a	10 ± 27 ^a	0.29 ^c
Grade of neutropenia			
III	0 (0%)	1 (7.7%)	1.00 ^b
IV	11 (100%)	12 (92.3%)	1.00 ^b
MASSC Index, high risk	11 (100%)	13 (100%)	
Unsolved neutropenia	6 (35.2%)	12 (85.7)	0.009 ^b
Kidney failure	4 (23.5%)	5 (35.7%)	0.69 ^b

ACCEPTED MANUSCRIPT

Nosocomial acquisition	11 (64.7%)	13 (92.9%)	0.09 ^b
Unit			
Critical care	0 (0%)	3 (23.1%)	0.22 ^b
Medical	10 (90.9%)	10 (76.9%)	0.59 ^b
Surgical	1 (9.1%)	0 (0%)	0.45 ^b
Length of previous hospital stay (in days)	15 ± 61 ^a	19 ± 51 ^a	0.74 ^c
Clinical presentation			
Sepsis	12 (70.6%)	2 (14.3%)	0.003 ^b
Severe sepsis	3 (17.6%)	1 (7.1%)	0.60 ^b
Septic shock	2 (11.8%)	11 (78.6%)	<0.001 ^b
Intervention on site			
Withdrawal CVC	7 (41.2%)	1 (7.1%)	0.04 ^b
Abscess drainage	1 (5.9%)	0 (0%)	1.00 ^b
Sensitivity			
Colistin	11 (68.8%)	5 (41.7%)	0.16
Aminoglycosides	13 (76.5%)	9 (69.2%)	0.69
Tigecycline	13 (86.7%)	7 (63.6%)	0.13
Fosfomycin	3 (20%)	6 (60%)	0.08
Empirical treatment			
Appropriate	11 (64.7%)	5 (35.7%)	0.15 ^b
Combination	9 (52.9%)	9 (64.3%)	0.71 ^b
Targeted treatment			
Received	16 (94.1%)	10 (71.4%)	0.14 ^b
Combination	16 (100%)	9 (90%)	0.38 ^b
Treatment with C/A	6 (35.5%)	2 (14.3%)	0.24 ^b

ACCEPTED MANUSCRIPT

^a Expressed as median (interquartile range); ^b Performed with Fisher's exact test; ^c Performed with Mann Whitney U test; MDS: Myelodysplastic syndrome; MPD: Myeloproliferative disease; COPD: Chronic obstructive pulmonary disease; CRF: Chronic renal failure; CVC: Central vascular catheter; NF: Nonfatal; UF: Ultimately fatal; RF: Rapidly fatal; ATB: Antibiotics; C/A: Ceftazidime/avibactam; d: Days. *Neutrophil count <1500 cells/mL at time of blood culture.